



Synthèse, fonctionnalisation et applications de métallo-NHC du groupe 11

Clementine Gibard

► To cite this version:

Clementine Gibard. Synthèse, fonctionnalisation et applications de métallo-NHC du groupe 11. Autre. Université Blaise Pascal - Clermont-Ferrand II, 2014. Français. NNT : 2014CLF22519 . tel-01226840

HAL Id: tel-01226840

<https://theses.hal.science/tel-01226840>

Submitted on 10 Nov 2015

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

N° d'Ordre : 2519

UNIVERSITE BLAISE PASCAL

(U.F.R. Sciences et Technologies)

ECOLE DOCTORALE DES SCIENCES FONDAMENTALES

N°808

THESE

Présentée pour obtenir le grade

DOCTEUR D'UNIVERSITE

Spécialité : Chimie

Par

Clémentine GIBARD

Master Chimie BioOrganique – BioInorganique de l'Université Joseph Fourier

**Synthèse, fonctionnalisation et applications
de métallo-NHC du groupe 11**

Soutenue publiquement le 5 décembre 2014 devant la commission d'examen :

Président du jury :

Pr. Fabrice ANIZON

Université Blaise Pascal

Rapporteurs :

Dr. Yves CANAC

CNRS/Université de Toulouse

Dr. Frédéric TARAN

CEA, Saclay

Examineurs :

Dr. Vincent AUCAGNE

CNRS, Orléans

Dr. Sylvain ROLAND

Université Pierre et Marie Curie

Directeurs de thèse :

Dr. Arnaud GAUTIER

CNRS/Université Blaise Pascal

Dr. Federico CISNETTI

Université Blaise Pascal

« L'univers est plein de choses magiques qui attendent patiemment que nous soyons assez intelligents pour les percevoir »

Eden Philipotts

A mes grands pères,

Remerciements

Ces travaux ont été réalisés à l'Institut de Chimie de Clermont-Ferrand (ICCF, UMR CNRS 6296) au sein de l'équipe Synthèse et Etudes de Systèmes à Intérêt Biologique (SEESIB). Je remercie le Dr. Anne-Marie Delort, directrice de l'ICCF de m'avoir accueillie au laboratoire pour que j'y effectue ma thèse.

Je tiens à exprimer ma profonde gratitude à mes deux directeurs de thèse, Arnaud Gautier (Directeur de Recherche, CNRS) et Federico Cisnetti (Maître de Conférences, UBP) pour leur encadrement durant ces trois années. Je vous remercie pour vos précieux conseils, votre rigueur, votre confiance et plus généralement pour votre bienveillance. Ce « fût » un réel plaisir de travailler et d'apprendre (aussi bien au laboratoire qu'au Nota) avec vous.

Mes vifs remerciements sont adressés aux membres de mon jury, pour l'intérêt qu'ils ont porté à ce travail, pour les remarques et la discussion scientifique qu'ils ont animée lors de la soutenance de ma thèse. Merci donc à Yves Canac, Directeur de Recherche au CNRS (LCC, Toulouse) et à Frédéric Taran, Chercheur au CEA de Saclay pour avoir accepté d'être rapporteurs de mon manuscrit. Merci également à Vincent Aucagne, Chargé de Recherche au CNRS (CBM, Orléans) et à Sylvain Roland, Maître de Conférences à l'Université Paris VI pour avoir accepté d'être examinateurs lors de ma soutenance.

Ma profonde gratitude à Martine Sancelme, responsable de la plateforme microbiologie, pour les tous les travaux réalisés dans la cadre de la collaboration avec Biofilm Control (que je remercie chaleureusement également). Merci à toi pour tes conseils, tes remarques et nos précieuses petites pauses!

Je voudrais remercier également l'équipe des GOBS (glycochimie organique, biologique et supramoléculaire), Matthieu, Yogmin, Michael, Sylvain, Jeremy, Dimitri, Julien, Maxime, Tuan, Sha, Shaoping, Bo, Pingu et Ngan de l'Université Paris VI, qui, dans le cadre d'une collaboration avec Sylvain Roland, m'ont accueillie au sein de leur laboratoire pendant trois mois.

Un grand merci aux étudiants et chercheurs ayant contribué à ces travaux, notamment à N, Houssnem, Ibrahim avec qui j'ai eu la chance de partager presque deux années chez les chélates. Je n'oublie bien entendu pas Nicolas, Pierre, Michela, Carolina, Philippe, Aurélie, Ludivine, Audrey, Christelle, Diane, Aurore, Victoria, Zohra, François, Nanard et Kévin qui ont tous fait partie des chélates.

Il y a aussi évidemment tous les autres étudiants ou docteurs avec qui j'ai passé des moments inoubliables durant ces trois dernières années. Cécile, Skipi, Mumu, Nadia, Gaetano, Delphine, Pierre, Eau de Raie, Nono, Mickl, Magalie, Garry, Arthur, Antho, Polo, Carlos, Loic, Hohisse, Egon, Stéphane, Shyam, Cyril, Thomas, Yannick, Waël, merci à vous, clermont n'aurait pas vraiment été aussi chouette sans vous !!!

Merci à tous les travailleurs du RDC, avec qui ce fut un plaisir de partager café, potins et quelques fois apéro en votre compagnie !! Merci également à l'ensemble des membres du SEESIB, et de l'ICCF plus généralement.

Merci à mes coloc, pour m'avoir supporté, nourri et beaucoup aider dans la préparation de mon pot de thèse notamment !

Une spéciale dédicace à mes amis de grenoble, Baptiste, Golly, Pew, Manu et Jean Chnack, avec qui j'ai partagé les cinq années ayant précédés ma thèse, à l'UJF. La fac n'aurait jamais été si inoubliable sans vous les copains !

Je n'oublie bien entendu pas mes amis savoyard, présents maintenant depuis de nombreuses années (voir décennie, on se fait vieux...), pour leurs présence, leur soutien et tout simplement pour être depuis tjrs des amis au top ! Merci particulièrement « aux filles », Lorène (merci pour tes corrections !!), Lorine, Mylène et Ségolène, à Pich (coloc éternelle), Maxime, Meutch, Dav, Martin et Martinette et à tous les autres qu'il serait trop long de citer !!

Enfin, un grand merci à ma grand-mère clermontoise (Mamé) avec qui j'ai eu la chance de partager repas équilibrés et discussions chaque lundi durant ces trois dernières années, à ma tante et mon oncle, mes cousines Julie et Charlotte et à leurs maris et ptis bout de chou pour ces repas en famille. Un grand merci également à ma grand-mère bretonne (Mami) pour sa présence et son soutien depuis toujours. Merci à mes parents et à mes petits frères Antoine et Vincent, pour leur amour et leur bienveillance, et pour être au top tout simplement. Et merci également aux autres membres de ma famille que j'ai hâte de retrouver cet été !

Table des matières

REMERCIEMENTS	7
SOMMAIRE	9
LISTE DES ABREVIATIONS	13
INTRODUCTION GENERALE	15
CHAPITRE I. INTRODUCTION A LA CHIMIE DES CARBENES N-HETEROCYCLIQUES	21
1. HISTORIQUE : JUSQU'À L'ISOLEMENT DE CARBENES STABLES.....	23
a. Carbènes libres.....	23
b. Métallo-carbènes.....	24
Carbènes de Chugaev.....	24
Carbènes de Fischer	25
Carbènes de Schrock	26
c. Carbènes persistants.....	27
2. NHC ET METALLO-NHC : GENERALITES	30
a. Effets électroniques du NHC.....	30
b. Nomenclature	32
c. Contributions orbitales à la liaison métal-NHC.....	34
d. Métaux formant des complexes avec les NHC.....	36
e. Comparaison entre les ligands NHC et les ligands phosphines	38
3. METALLO NHC DU GROUPE 11.....	39
Généralités.....	39
f. Les complexes Au-NHC.....	41
I. Généralités.....	41
II. Catalyse.....	43
g. Les complexes Ag-NHC.....	47
I. Généralités et agents de transfert de carbène	47
II. Catalyse.....	53
h. Les Cu-NHC.....	54
III. Généralités.....	54
IV. Introduction à la chimie click.....	56
V. Synthèse des carbènes de cuivre.....	62
VI. Etudes mécanistiques de la CuAAC.....	67
VII. Complexe Cu-NHC avec des ligands monodentes	69
CHAPITRE II. SIMPLIFICATION DES METHODES DE SYNTHÈSE DE SELS D'IMIDAZOLINIUMS	
SYMETRIQUES ET DE COMPLEXES AG- ET CU-NHC	91
1. SYNTHÈSE DE SELS D'IMIDAZOLINIUM.....	93
2. NOUVELLE METHODE DE METALLATION A L'AMMONIAQUE.....	97
Simplified preparation of copper(I) NHCs using aqueous ammonia.....	99
ABSTRACT:.....	99
Experimental section.....	105

Procedure A:.....	105
Large scale preparation of [CuCl(IPr)]:	106
Procedure B:.....	106
Large scale preparation of [Cu(SiMes) ₂](BF ₄):	106
Selected spectra from the supporting information.....	107
3. SYNTHÈSE DES COMPLEXES AG-NHC EN MILIEU AMMONIACAL.....	112
4. EXPERIMENTAL SECTION:.....	118

CHAPITRE III. SYNTHÈSE DES METALLO-NHC FONCTIONNALISÉS : MÉTHODES DE PRE- ET DE POST-FONCTIONNALISATION..... 123

1. FONCTIONNALISATION DES METALLO-NHC.....	125 -
a. Comment introduire une fonctionnalisation.....	126 -
b. Pourquoi fonctionnaliser un métallo-NHC ?.....	128 -
c. Notre stratégie.....	134 -
2. MÉTHODES DE SYNTHÈSE DES PARA-iodo-ANILINES RÉALISABLE À GRANDE ÉCHELLE.....	137 -
3. APPLICATION DE LA CYCLOADDITION AZOTURE-ALCYNE POUR LA FONCTIONNALISATION DE METALLO-NHC -	139 -
ABSTRACT.....	140 -
Introduction	140 -
Results and discussion.....	141 -
1. Pre-fonctionnalisation	141 -
2. Post-fonctionnalisation	145 -
3. Quantum calculations	148 -
Conclusion.....	149 -
Experimental	150 -

CHAPITRE IV. POST-AUTO-FONCTIONNALISATION DES COMPLEXES CU-NHC..... 169

1. POST-FONCTIONNALISATION DES METALLO-NHC.....	171 -
2. DES COMPLEXES CUIVRE-NHC SUBSTRATS ET CATALYSEURS DE CUAAC	175 -
CuAAC functionalization of azide-tagged Copper(I)-NHCs acting as catalyst and substrate.....	176 -
ABSTRACT.....	176 -
INTRODUCTION	176 -
RESULTS AND DISCUSSION.....	179 -
SUMMARY	183 -
EXPERIMENTAL SECTION.....	183 -
Selected data from the supporting information	187 -
3. AUTO-FONCTIONNALISATIONS APPLIQUÉES AUX COMPLEXES NON SYMÉTRIQUES	192 -
‘Auto-Click’ Functionalization for Diversified Copper(I) and Gold(I) NHCs’	194 -
Abstract.....	194 -
Introduction	195 -
Results and discussion.....	196 -
Conclusion.....	202 -
Experimental.	202 -
Localization of 8c in PC3 cell line.....	212 -
Fluorescence spectroscopy	212 -
Selection from the supporting information	213 -
Figure S1. ¹ H NMR (CD ₃ CN, 70°C) profile of the reaction vs time (1,4-dimethoxybenzene as internal standard).	213 -
Discussion supplémentaire	214 -
4. EXPERIMENTAL SECTION.....	217 -

1.	CATALYSEURS HYDROSOLUBLES POUR LA CUAAC.....	- 225 -
a.	<i>Complexes Cu-NHC obtenus par la méthode d'auto-fonctionnalisation.....</i>	- 225 -
b.	<i>Complexes Cu-NHC obtenus par la méthode de pré-fonctionnalisation.....</i>	- 228 -
c.	<i>Autre application des ligands hydrosolubilisants : complexes d'iridium(III)</i>	- 241 -
2.	APPLICATIONS MEDICINALES DES METALLO-NHC : DES GENERALITES AUX AGENTS ANTIBACTERIENS.....	- 242 -
a.	<i>Complexes carbéniques à activité biologique</i>	- 242 -
b.	<i>Complexes carbénique cytotoxiques pour les cellules cancéreuses</i>	- 242 -
	Complexes Au-NHC	- 242 -
	Complexes homoleptiques	- 244 -
	Complexes hétéroleptiques	- 246 -
	Complexes Ag-NHC.....	- 246 -
c.	<i>Complexes carbénique à activités antibactérienne</i>	- 249 -
	Complexes Ag-NHC antibactériens.....	- 249 -
d.	<i>Activité antibactérienne et antibiofilm de complexes Ag-NHC lipophiles</i>	- 252 -
3.	COMPLEXES METAL-NHC ET CYCLODEXTRINES	- 265 -
	Contexte.....	- 265 -
	Etude expérimentale de l'inclusion d'ions imidazolinium et de complexes Ag-NHC	- 267 -
	Perspectives	- 276 -
4.	PARTIE EXPERIMENTALE	- 279 -
	CONCLUSION GENERALE	- 299 -
	ANNEXES.....	305

Liste des Abréviations

AAC : *Azide-Alkyne [3+2] Cycloaddition* -cycloaddition [3+2]azoture-alcyne
AIF : *Apoptosis Inducing Factor*
APTS : acide paratoluènesulfonique
ARN : acide ribonucléique
BCN : bicyclononyne
BHI : *Brain-Heart Infusion*– milieu de culture cœur cerveau
BV : (dernière orbitale) basse vacante
CD : cyclodextrine
 α CD_{OH} : alpha cyclodextrine native
Cl₂Phen : 4,7-dichloro-1,10-phénanthroline
CMI : Concentration Minimale d’Inhibition
CHyM : Centre for Hyperpolarisation in Magnetic Resonance
CuAAC : *Copper-Catalysed Alkyne-Azide [3+2] Cycloaddition* - cycloaddition azoture-alcyne[3+2]catalysé au cuivre(I)
DCE : dichloroéthane
DCM : dichlorométhane
DFT : *Density Functional Theory* -Théorie de la fonctionnelle de la densité
DMSO : diméthylsulfoxyde
dipp : 2,6-diisopropylphényle
DIPEA : diisopropyléthylamine
DO : Densité Optique
GOBS : Glycochimie Organique, Biologique et Supramoléculaire
HEPES : acide 4-(2-hydroxyéthyl)-1-pipérazineéthanesulfonique
HRMS : *High Resolution Mass Spectrometry*
HFIP : 1,1,1,3,3,3-hexafluoroisopropanol
IBS : *Initial Bacterial Suspension*
IC₅₀ : 50% inhibitory concentration – concentration d’inhibition à 50%
IR : infra-rouge
ITC : Isothermal Titration Calorimetry – calorimétrie isotherme de titrage
Lysotracker : colorant conçu pour cibler le lysosome
MDR : *Multi Drug Resistant*
Mes : 2,4,6–triméthylphényle
MMP : *Mitochondrial membrane permeabilization* -perméabilisation de la membrane mitochondriale
MES : acide 2-(N-morpholino)éthanesulfonique
MIC : *MesoIonic Carbene* – carbène mésoionique
Mitotracker : colorant conçu pour cibler la mitochondrie
NHC : *N-heterocyclic carbene* – Carbène N-hétérocyclique
NIS : *N-iodosuccinimide*
NMP : 1-méthyl-2-pyrrolidone
PEG : polyéthylèneglycol
PEPPSI : *Pyridine-Enhanced Precatalyst Preparation Stabilization and Initiation*
PECu (effet) : *Phenanthroline Enhances the Copper (effect)*
RMN : Résonance Magnétique Nucléaire
RuAAC : AAC catalysée au ruthénium(II)
RX : Rayons X

ROP : *Ring-Opening Polymerization* - Polymérisation par ouverture de cycle
SABRE : *Signal Amplification By Reversible Exchange*
SPAAC : *Strained Promoted Azide-Alkyne Cycloaddition* – cycloaddition azoture-
 alcyne promu par tension de cycle
TBTA : tris[(1-benzyl-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)méthyl]amine
THPTA: tris(3-hydroxypropyltriazolylméthyl)amine
THF : tétrahydrofurane
TMS : triméthylsilane
TON:*TurnOver Number*
TOF :*TurnOver Frequency*
Tht : tetrahydrothiophène
TROESY:*Transverse Rotating-frame Overhauser Enhancement Spectroscopy*
UV : ultra-violet
 $\Delta_{\text{incl}}H^\circ$: variation enthalpie standard de l'inclusion
 $\Delta_{\text{incl}}G^\circ$: variation de l'énergie libre de l'inclusion
 $\Delta_{\text{incl}}S^\circ$: variation de l'entropie standard de l'inclusion
 $\%V_{\text{bur}}$: *percent buried volume*

Nom IUPAC des ligands

BnImi : 1,3-dibenzyl-imidazolin-2-ylidène
IAd : 1,3-bis(adamantyl)imidazol-2-ylidène
IMe : 1,3-bis(méthyl)imidazol-2-ylidène
IMes : 1,3-bis(2,4,6-triméthylphényl)imidazol-2-ylidène
IMesPic : 1-(2,4,6-triméthylphényl)-3-(2-picolyl)imidazol-2-ylidène
IPr : 1,3-bis(2,6-diisopropylphényl)imidazol-2-ylidène
IPrN₃ : 1,3-bis(4-azido-2,6-diisopropylphényl)imidazol-2-ylidène
IXyN₃ : 1,3-bis(4-azido-2,6-diméthyl)imidazol-2-ylidène
SIAd : 1,3-bis(adamantyl)imidazolin-2-ylidène
SICy : 1,3-bis(cyclohexyl)imidazolin-2-ylidène
SIMes : 1,3-bis(2,4,6-triméthylphényl)imidazolin-2-ylidène
SIPr : 1,3-bis(2,6-diisopropylphényl)imidazolin-2-ylidène
SIPrN₃ : 1-(4-azido-2,6-diisopropylphényl)-3-(2,6-diisopropylphényl)imidazolin-2-ylidène
SIPrN₃ : 1,3-bis(4-azido-2,6-diisopropylphényl)imidazolin-2-ylidène
SI^tBu : 1,3-bis(*tert*-butyl)imidazolin-2-ylidène
SiXy : 1,3-bis(2,6-diméthylphényl)imidazolin-2-ylidène
SIXyN₃ : 1,3-bis(4-azido-2,6-diméthyl)imidazolin-2-ylidène
TMes : 1,4-(2,4,6-triméthylphényl)-3-méthyl-1,2,3-triazol-5-ylidène
TPh : 1,4-diphényl-3-méthyl-1,2,3-triazol-5-ylidène
TPrXyl : 1-(2,6-diisopropylphényl)-3-méthyl-4-(3,5-diméthylphényl)-1,2,3-triazol-5-ylidène

Introduction générale

La chimie organométallique est l'union entre la chimie organique et inorganique au sein d'une même molécule. L'association d'un centre métallique avec un ligand organique *via* une liaison carbone-métal modifie profondément les propriétés de ces deux sous-unités prises séparément. La chimie organométallique, depuis les travaux pionniers ayant été menés il y a plus d'un siècle, a permis de nombreuses avancées fondamentales, ainsi que le développement de méthodes utilisées à l'échelle industrielle.

Pendant de nombreuses années, pour mener bien des réactions impliquant des complexes organométalliques, les chimistes ont utilisé des conditions anhydres et anoxiques. En effet, la communauté scientifique était persuadée que l'eau ne pouvait pas être un solvant compatible avec des réactions impliquant des composés organométalliques. Finalement, en plus d'être tout à fait compatible avec certains de ces complexes, l'eau est aujourd'hui un solvant reconnu comme étant très avantageux dans de nombreux cas. Sans parler de son abondance, de son faible coût et de sa haute capacité calorifique, son utilisation en catalyse permet souvent une séparation des produits et catalyseurs plus simple. Il est cependant nécessaire d'insister sur le fait que les complexes organométalliques ayant pour vocation d'être utilisés dans l'eau, doivent être particulièrement stables, et que donc, tout les composés alliant un fragment métallique (souvent réactif) à un ou des ligands organiques ne peuvent pas être manipulés dans ce solvant.

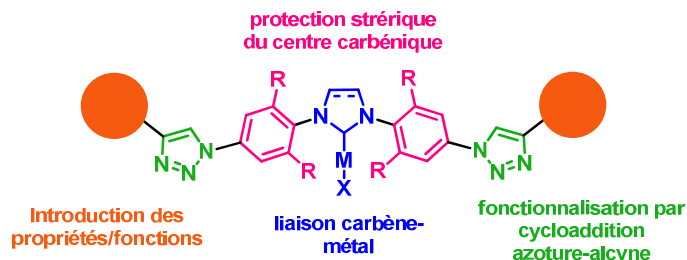
Les métallo-carbènes *N*-hétérocycliques sont des composés organométalliques particulièrement stabilisés. Ces espèces sont composées d'un ligand, dans lequel un centre carbénique, entouré par deux atomes d'azote, est compris dans un cycle. La complexation d'un ligand de ce type à un ion métallique forme un complexe métal-NHC (ou métallo-NHC). La sphère de coordination du métal peut être complétée, soit d'un autre ligand NHC (identique ou différent), soit d'un ligand de nature différente (halogéno, phosphines...).

Les propriétés singulières de ce type de ligand carbénique permettent la formation de complexes isolables avec la quasi-totalité des métaux et des métalloïdes. Ceci a permis l'application de ces espèces dans des domaines très variés. Aujourd'hui, ce sont de puissants outils étudiés et utilisés par de nombreux scientifiques. La catalyse est une des applications des métallo-NHC, probablement la plus étudiée à ce jour. En effet, dans la littérature on peut recenser des milliers de publications qui traitent de l'utilisation de ces composés en tant qu'espèce catalytique (ou pré-catalytique). Etant donné que des éléments de nature très diverse forment des complexes stables lorsqu'associés aux NHC, il n'est pas surprenant que le spectre des réactions dans lesquelles ces espèces se sont révélées efficace soit aussi vaste. Certains de ces complexes possèdent également des propriétés biologiques ou médicinales. En

effet, on compte de nombreuses études portant sur les propriétés anticancéreuses et antibactériennes, entre autres, de ces espèces. Certains complexes carbéniques possèdent même, par exemple, des activités anticancéreuses supérieures à celles du cisplatine, métallodroque de référence.

Si un métallo-NHC possède déjà des réactivités et/ou des propriétés liées, constitutivement, à la présence du centre carbénique et à celle de l'ion métallique, il est tout à fait envisageable d'en moduler certains aspects. Le ligand NHC (ou son précurseur sel d'azolium) peut en effet être modifié synthétiquement. Il va sans dire que les propriétés intrinsèques du centre carbénique sont la raison même de sa stabilité et de son utilité, et qu'il est donc intéressant d'envisager une modification périphérique du ligand ne perturbant pas celui-ci. Par exemple, l'introduction de groupements pouvant faire varier la solubilité de ces complexes pourrait être utile. En effet, pour des complexes plus hydrophiles on peut penser à des applications catalytiques dans des milieux aqueux ou alcooliques, ou alors, cette fois-ci, en rendant ces complexes plus lipophiles on pourrait s'attendre à une modulation de leurs activités biologiques.

Notre équipe travaille sur la fonctionnalisation de certains métallo-NHC, en périphérie de noyaux aromatiques portés par les atomes d'azote qui entourent le centre carbénique.



Ce mémoire présentera les travaux ayant été réalisés durant les trois dernières années au laboratoire pour la mise au point de méthodes de fonctionnalisation robustes et applicables à des groupements de natures variées. La modification du squelette sera réalisée par réaction de cycloaddition azoture-alcyne où l'azoture est porté par le carbène *N*-hétérocyclique et où l'alcyne porte la fonctionnalisation. Les synthèses seront conçues pour être réalisées à grande échelle, et nous évitons, si possible, toute purification fastidieuse, par exemple chromatographique.

La première partie de ce document commencera par l'historique de la découverte des premiers carbènes et métallo-carbènes (*N*-hétérocycliques ou non), puis l'état de l'art des métallo-NHC du groupe 11 ainsi que leurs applications en catalyse seront présentés. Ensuite, les différentes stratégies de synthèse et de fonctionnalisation mises au point durant cette thèse

seront exposées selon le plan suivant : les méthodes de synthèse des sels d'imidazoli(ni)um et des métallo-NHC non fonctionnalisés seront traitées dans le deuxième chapitre. Puis, les synthèses reposant sur des pré- ou post-fonctionnalisations réalisées par CuAAC, par réaction thermique d'Huisgen, ou par SPAAC sur les complexes Au-NHC, seront traitées dans le Chapitre III. Cette méthode, sera étendue aux complexes Cu-NHC, avec des réactions dites d'auto-fonctionnalisation, ce qui sera traité dans le chapitre IV. Enfin, des exemples d'applications de ces complexes fonctionnalisés seront présentés dans le dernier chapitre, d'une part en tant que catalyseurs hydrosolubles pour la CuAAC, et, d'autre part, en tant qu'espèces à activité biologique.

Chapitre I. Introduction à la chimie des carbènes N-hétérocycliques

1. Historique : jusqu'à l'isolement de carbènes stables

L'intérêt pour les carbènes en chimie organique et organométallique date de bien avant la preuve de leur réelle existence. Il y a près de 180 ans que l'existence d'une espèce que nous appellerions aujourd'hui un carbène a été postulée. Cette introduction décrira l'histoire de ces espèces depuis la suspicion de leur existence jusqu'à leur isolement et caractérisation. Ces molécules, contenant un atome de carbone divalent lié à deux groupes (ou atomes) adjacents de manière covalente, possèdent des réactivités très singulières, y compris la formation de complexes organométalliques. Nous verrons dans les parties suivantes que ces espèces seules, et surtout en tant que ligands pour les métaux de transition possèdent de nombreuses applications.

a. Carbènes libres

Dès 1835, alors que la tétravalence du carbone n'avait pas encore été établie, Dumas¹ fut le premier chimiste à évoquer l'existence possible d'une nouvelle espèce carbonée « la plus simple de toutes », le méthylène, qui posséderait un pourcentage massique de 86% de carbone et de 14% d'hydrogène, ce qui correspond donc à CH₂ en notation contemporaine. Pour prouver ses dires, il travailla sur la déshydratation du méthanol à l'aide de pentoxyde de phosphore ou d'acide sulfurique concentré, mais en vain.

Plus tard, Butlerov évoqua également la formation d'un intermédiaire méthylène dans la synthèse de l'éthylène par réaction de l'iodure de méthyle avec le cuivre.² En 1862, Geuther rejoignit cette hypothèse en proposant que l'hydrolyse basique du chloroforme impliquait forcément la formation d'un intermédiaire dichlorométhylène² pour expliquer la formation de monoxyde de carbone et d'un ion formiate (hypothèse fondée puisque démontrée par Doering en 1954).

Les travaux de Curtius et Buchner à la fin du XIX^{ème} siècle et au tout début du XX^{ème} siècle annonçaient le début d'une nouvelle ère. Ils démontrèrent que des espèces très réactives étaient obtenues à partir de molécules diazotées ou de cétènes.³ Dix ans plus tard, Staudinger, réussit à convertir des alcènes **I.1** en cyclopropanes **I.4** à partir du diazométhane **I.2**, proposant aussi la formation de :CH₂**I.3** comme intermédiaire réactionnel.⁴ (Figure I.1).

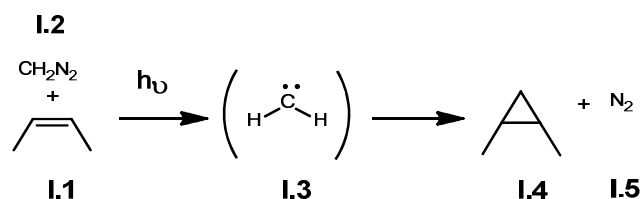


Figure I. 1: cyclopropanation d'un alcène par du diazométhane

Ce ne fut cependant que dans les années 1950 que commença réellement le développement massif de cette chimie des carbènes. Doering rapporta en 1954 l'addition du dichlorocarbène sur des oléfines.⁵ A peine 3 ans plus tard, Breslow a été le premier à postuler l'existence d'un carbène libre, stabilisé par les deux hétéroatomes adjacents, le thiazol-2-ylidène **I.7**, impliqué dans le cycle catalytique des réactions enzymatiques dont le cofacteur est la thiamine, aussi appelée vitamine B1.⁵ En effet, Breslow montra que, dans l'eau deutérée, le proton porté par le carbone C2 s'échange rapidement avec un deutérium selon l'équilibre de la Figure I.2. La question portait sur l'existence d'une forme carbénique, **I.7** ou ylure, **I.7'**.

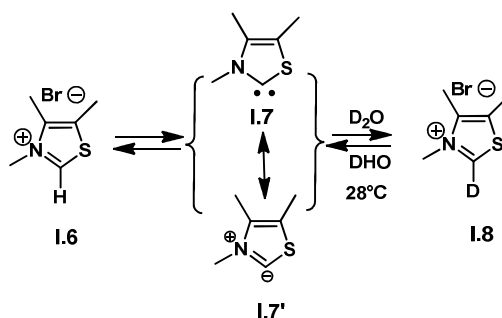


Figure I. 2 : échange deutérium-proton de la thiamine

Cette découverte annonçait non seulement la possibilité d'utiliser des carbènes nucléophiles en organocatalyse⁶, mais aussi la naissance d'une nouvelle famille d'espèces stabilisées par la présence d'hétéroatomes entourant le noyau carbénique.

b. Métallo-carbènes

Carbènes de Chugaev

Historiquement, un moyen astucieux d'accéder à ces espèces très réactives a été de les stabiliser par complexation avec des métaux de transition. Très tôt, dès 1915, Chugaev fut vraisemblablement le premier à synthétiser et à isoler, sans le savoir, un complexe carbénique de platine.⁷ Il ne put le caractériser ni établir sa structure faute de techniques spectroscopiques et cristallographiques disponibles à l'époque.⁷⁻⁸ Il obtint un composé carbénique acyclique

I.14 par addition d'hydrazine **I.9** sur un complexe de platine(II) **I.10** portant des ligands isocyanate sous forme d'une poudre rouge vive (Figure 3).

En traitant cette première espèce avec de l'acide chlorhydrique, il obtint alors une nouvelle espèce **I.11** sous forme d'une poudre jaune. L'espèce **I.14** étant régénérable par ajout d'ions hydroxyde.

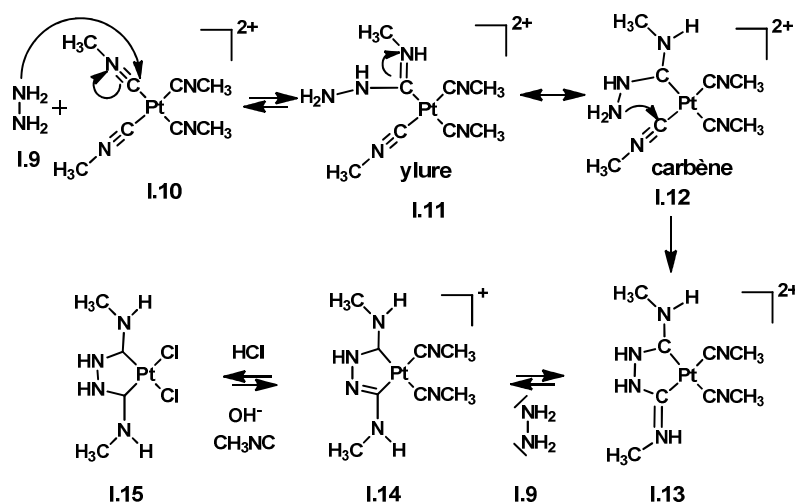


Figure I. 3: voie de synthèse des complexes carbéniques de Chugaev

C'est en 1972 que l'équipe de Balch caractérise enfin les complexes de Chugaev par diffraction RX et par RMN du proton, démontrant leur caractère de « carbène stabilisé par résonance » (caractère de liaison multiple C-N(CH₃)H et C-NH).⁹

Carbènes de Fischer

Un demi-siècle plus tard, une découverte très marquante fut la synthèse du complexe carbénique de chrome **I.18** réalisée par Fischer en 1967.¹⁰ Ce carbène a été obtenu par addition nucléophile d'un organo-lithien sur le complexe hexacarbonylé de chrome **I.16**, puis par piégeage électrophile de l'anion **I.17**.

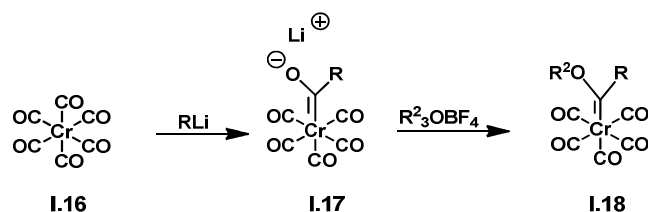


Figure I. 4 : 1er métallo-carbène de Fischer

On remarque que le monoxyde de carbone est isoélectrique avec le nitrile, et donc que la formation de ces carbènes repose sur la même réactivité et le même type de mécanisme que dans le cas des complexes de Chugaev. Les caractéristiques essentielles de ce type

decomplexes carbéniques sont : -la présence de groupements R π -donneurs (R = alcoxy ou amine) liés à l'atome de carbone du carbène

- les ligands π -accepteurs complexés au métal (des carbonyles la plupart du temps)
- un métal à très faible degré d'oxydation (Cr^0)

Dans ce type de complexe, le carbène est dans un état singulet. En effet, à cause de la déstabilisation des orbitales du carbènes (due aux substituants mésomères donneurs), ces espèces possèdent leurs deux électrons non liants dans une même orbitale n_σ et une lacune électronique sur l'orbitale p_π . Cette configuration électronique est responsable du caractère électrophile de ces carbènes.

La donation des électrons σ du carbène au métal ainsi que la rétrodonation des électrons π du métal au carbène sont responsables du caractère de liaison double de la liaison métal-carbone (Figure I.5)).

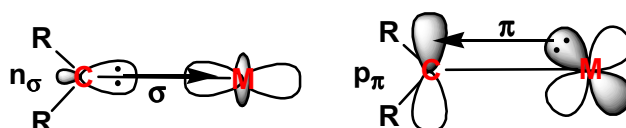


Figure I. 5 : carbène de Fischer, état singulet

Carbènes de Schrock

En 1974, Schrock synthétisa à son tour un complexe carbénique **I.21**. Cette fois-ci l'espèce est obtenue par une réaction d'abstraction du proton en alpha, à partir d'un complexe penta-alkyle de tantale(V) (**I.19**, Figure I.6).¹¹ En effet, c'est l'utilisation du néopentane qui empêche une réaction de β -élimination, qui se produirait s'il y avait présence d'un atome d'hydrogène en β comme dans la plupart des autres alkyles.

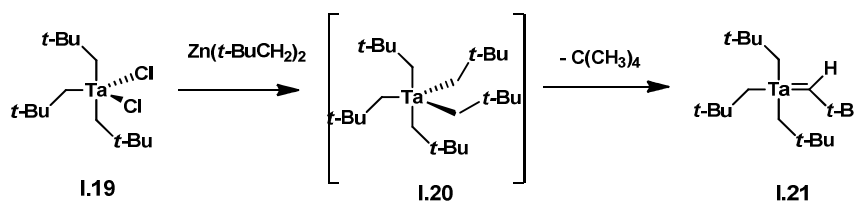


Figure I. 6 : 1^{er} carbène de Schrock

Ces nouveaux carbènes sont d'une nature différente de celle des carbènes de Fischer et possèdent une réactivité très différente. Leurs caractéristiques sont :

- l'absence d'hétéroatomes liés au carbène, obtenus par α -élimination à partir d'un groupement alkyle cette fois-ci

- la présence de ligands σ -donneurs sur le métal (des alkyles dans le cas présent) ou π -donneurs (chlorures assez souvent)
- un métal à haut degré d'oxydation (Ta^V)

Chaque orbitale du carbène (n_σ , p_π) est occupée par un seul électron. Le carbène possède donc un caractère de biradical, ce qui correspond à un état triplet et possède un caractère nucléophile.

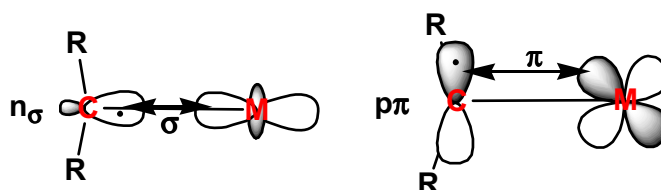


Figure I. 7: carbène de Schrock, état triplet.

Pour terminer ce survol, relevons que tous les carbènes n'ont pas une réactivité tranchée permettant de les classer comme carbènes de Fischer ou de Schrock.

c. Carbènes persistants

Jusqu'en 1988, les carbènes étaient considérés comme trop réactifs pour être isolables. Les travaux sur ce sujet étaient donc tous des études indirectes portant sur des complexes métalliques, ou les produits organiques de leurs réactions.

Les travaux de Wanzlick et Öfele dans les années 1960 ont été cruciaux. Ils confirmèrent l'hypothèse de Breslow¹² à savoir que la présence de substituants aminés entourant le centre carbénique augmentait considérablement la stabilité de ce dernier. Ils isolèrent les premiers complexes métal-NHC (ou métallo-NHC, NHC : *N-heterocyclic carbene*) **I.22** et **I.23**, et sont donc considérés comme les pionniers de la chimie des carbènes *N*-hétérocycliques si répandue aujourd'hui (Figure I.8).

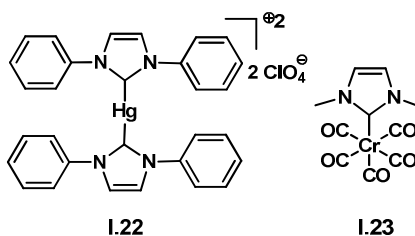


Figure I. 8 : 1^{er} métallo-NHC, de Wanzlick (**I.22**), de Öfele (**I.23**)

Même s'ils ne réussirent pas à isoler le premier carbène NHC libre, l'équipe de Wanzlick obtint en revanche un dimère, la tétraaminooléfine **I.25** et proposa un équilibre entre le carbène libre **I.24** et son dimère **I.25** selon la Figure I.9.

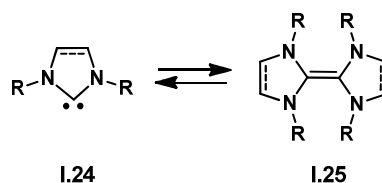


Figure I. 9 : équilibre de Wanzlick

L'existence de cet équilibre fut très controversée. En effet de nombreuses d'équipes travaillèrent sur le sujet. Lemal et Winberg suggérèrent que cet équilibre était induit par la présence d'un électrophile en quantité substœchiométrique.¹³ Hermann et Ma, quant à eux, prouvèrent, par des études RMN et l'obtention du produit de métathèse d'une oléfine mixte à partir un mélange d'oléfines symétriques, respectivement, la réalité de l'équilibre de Wanzlick.¹⁴ Dans les années 1970, Wanzlick fut au plus proche de la réussite de synthèse d'un NHC persistant (**I.33**, Figure I.10).^{12a} Une erreur sur le nombre d'équivalent de peroxyde d'hydrogène **I.27** nécessaire à la réaction est la cause de cet échec selon Arduengo qui a réussi à obtenir ce NHC stabilisé près de 30 ans après.¹⁵ Dans son article, il a également été évoqué que Wanzlick pensait libérer du dioxyde de soufre, d'où sa mauvaise appréciation du nombre d'équivalents d'oxydant **I.27**. De plus, la métathèse de l'anion pour obtenir le perchlorate d'imidazolium **I.31** n'était pas totale, toujours selon la publication d'Arduengo, ce qui interférait dans l'étape de déprotonation, à cause du proton acide supplémentaire venant des traces d'anion hydrogénosulfate encore présent.

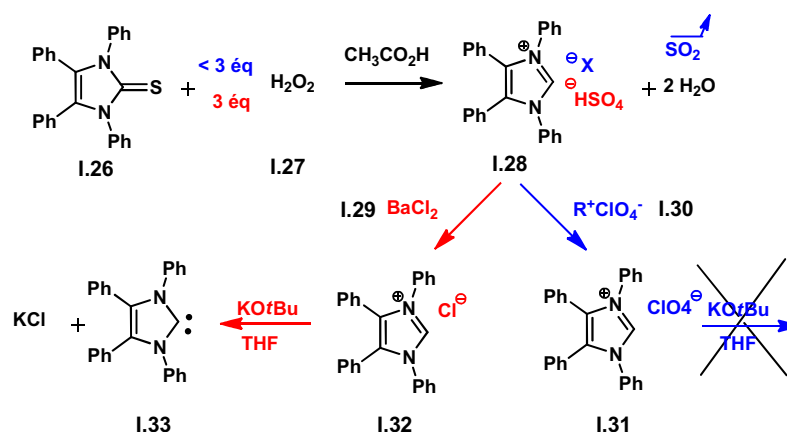


Figure I. 10 : réalisation du « rêve de Wanzlick » par Arduengo¹⁵ (bleu :voie décrite par Wanzlick ; rouge : voie décrite par Arduengo)

En 1970 également, l'équipe de Lappert s'intéressa également de près aux NHC et synthétisa de nombreux métallo-NHC de platine (dont **I.36**, Figure 12), de palladium et de ruthénium notamment.¹⁵

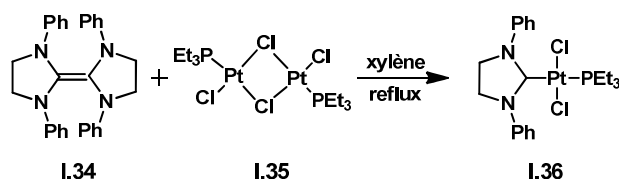


Figure I. 11 : métallocarbènes de Lappert

Par ailleurs, les travaux de Curtius et Staudinger ont largement inspiré Guy Bertrand, qui fut le premier à réussir à isoler un carbène stable. Celui-ci, le phosphinocarbène **I.38** (possédant comme forme mésomère la forme ylure **I.39**) s'avéra assez stable pour être caractérisé par RMN et réagir avec divers substrats.

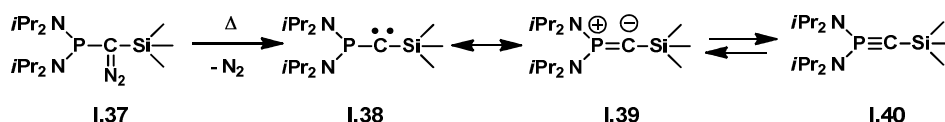


Figure I. 12 : 1^{er} carbène persistant isolé, un phosphinocarbène

Cette avancée majeure fut suivie de très près par l'équipe d'Arduengo qui, à son tour, réussit la synthèse d'un carbène stable.¹⁶ Il joua sur l'encombrement stérique des substituants des atomes d'azote autour du carbène dans des espèces similaires à celles décrites plus tôt par Wanzlick et Öfele. Par déprotonation du précurseur imidazolium **I.41** grâce à l'action de l'hydruure de sodium en présence de DMSO, ils obtinrent le premier NHC cristallisable **I.42** (Figure I.14).

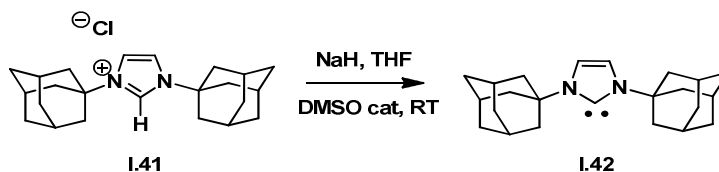


Figure I. 13 : 1^{er} NHC cristallisé

La présence de groupements adamantyle très encombrants favorise le déplacement total de l'équilibre de Wanzlick vers le carbène libre. Cependant, les aspects stériques ne sont pas les raisons exclusives de la stabilité de cette espèce puisque des NHC très peu encombrés comme **I.43** ont été isolés peu après (Figure I.14).¹⁷

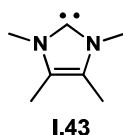


Figure I. 14 : NHC persistant très peu encombré

Nous allons maintenant exclusivement nous concentrer sur les carbènes *N*-hétérocycliques (NHC) et leurs complexes associés puisqu'ils sont l'objet de l'étude de mes travaux de thèse.

2. NHC et métallo-NHC : généralités

Dans la section précédente, nous avons vu que l'intuition de Breslow puis Wanzlick quant à la stabilisation d'un carbène par des groupements aminés vicinaux fut déterminante, mais ce sera la préparation du premier NHC stable au début des années 90 par Arduengo, qui fit prendre à cette chimie un essor considérable. Certains aspects fondamentaux sur les métallocarbènes et leurs complexes seront traités ci-après.¹⁸

a. Effets électroniques du NHC

Les carbènes *N*-hétérocycliques présentent un mode de stabilisation de type datif-datif. La substitution par deux atomes d'azote fortement π -donneurs compense la déficience électronique du centre carbénique (en bleu, Figure 16).

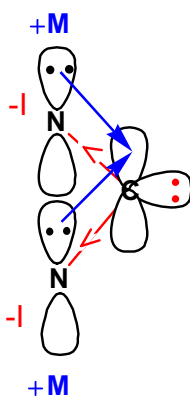


Figure I. 15 : NHC : effets mésomères et effets inductifs

Le NHC est dans un état singulet pour les mêmes raisons que le carbène de Fischer, mais l'orbitale basse vacante (BV) du carbène NHC devient difficilement accessible au nucléophile, contrairement aux carbènes de Fischer, inhibant cette-fois ci le caractère

électrophile du carbène. De plus, les atomes d'azote électronégatifs stabilisent le doublet non liant du carbène par un effet inductif attracteur (en rouge, Figure I.15).¹⁹

Les NHC possèdent ainsi une réactivité différente des autres carbènes, et sont surtout particulièrement stabilisés. De plus, la richesse électronique du centre carbénique ainsi que la meilleure disponibilité du doublet électronique (électrons du doublet dans une orbitale relativement basse en énergie) font des NHC de très bons nucléophiles et d'excellentes bases de Lewis.²⁰ Ces dernières propriétés font des NHC non seulement des catalyseurs organiques efficaces mais surtout une des meilleures catégories de ligands pour les métaux de transition connues à ce jour. Nous ne détaillerons pas dans cette thèse les applications de ces carbènes libres en organocatalyse,²¹ notons cependant que la condensation benzoïne catalysée par la thiamine **I.45** a été étudiée par de nombreux groupes et constitue un bon exemple de l'activation de substrats organiques par des carbènes. Il a été montré que le carbone C2 du noyau thiazol-2-ylidène jouait le rôle de nucléophile pour l'activation du carbonyle **I.46** en passant par l'intermédiaire **I.48** qui, par umpolung, peut réagir en tant que nucléophile avec une nouvelle molécule de benzaldéhyde **I.46** (Figure I.16).²² Cependant, un doute a persisté jusqu'à très récemment, puisque ce n'est qu'en 2013 que l'équipe de Tittman a enfin réussi à prouver que c'est bien la forme carbénique **I.45** de la thiamine qui est l'espèce active lors de l'activation du substrat dans le site actif.²³ En effet, différentes équipes postulaient soit que la catalyse procédait par la forme protonnée du thiazole avec la participation des acides aminés vicinaux, soit, plus plausiblement, que c'était la réactivité avec l'aldéhyde qui était mieux décrite par la forme mésomère ylure (**I.44**, Figure I.2). C'est grâce à la combinaison de moyens spectroscopiques (UV), cristallographiques (longueur des liaisons (C)₂-N et (C)₂-S, mesure l'angle <NC₂S et calculatoires (densité électronique autour du carbène C₂), que, près de 60 ans après le postulat de Breslow, le doute a enfin été levé sur la nature de cette espèce active.

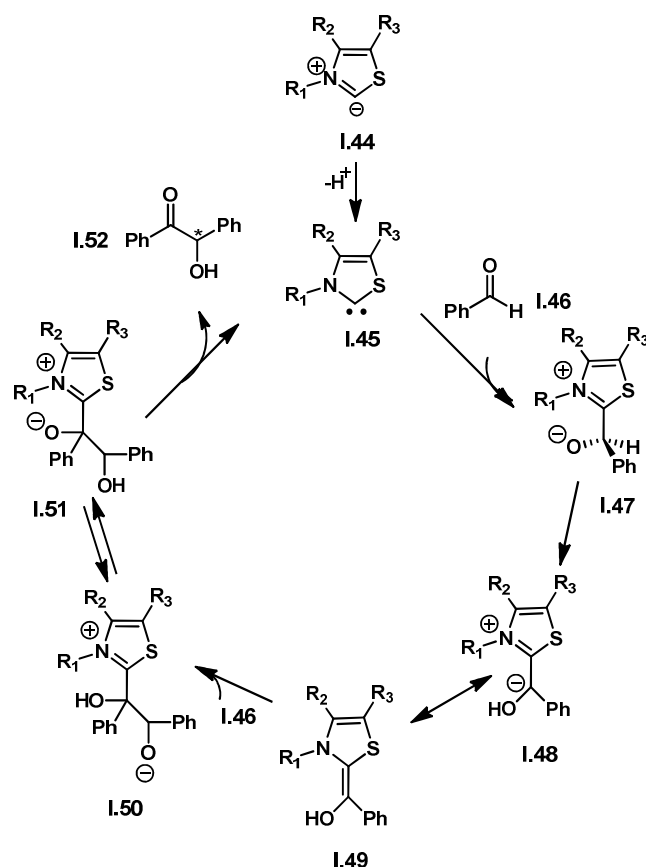


Figure I. 16 : mécanisme de l'auto-condensation du benzaldéhyde par la thiamine

b. Nomenclature

Les carbènes *N*-hétérocycliques les plus rencontrés peuvent être classés en 2 familles, les NHC les plus classiques, de type diarylimidazol(in)-2-ylidène ou dialkylimidazol(in)-2-ylidène dérivant directement des travaux initiés par Arduengo, (Figure I.17 a)), ainsi que les carbènes mésoioniques (MIC) (Figure I.17 b)).

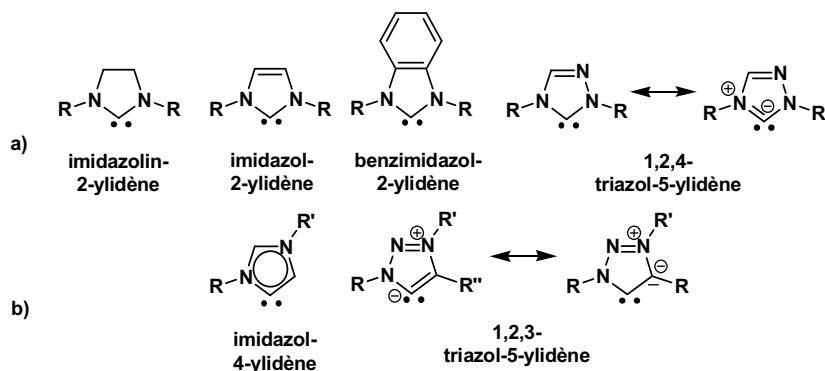


Figure I. 17: NHC : classiques et MICs

Dans le cas des MIC, il est impossible de dessiner, des formes mésomères neutres.²⁴ Etant donné qu'ils ne possèdent qu'un seul azote en α du carbène, l'effet inductif attracteur est moindre, et donc le carbène est plus riche en électrons. Ils présentent des propriétés différentes de celles des NHC, qui ne seront pas détaillées dans ce manuscrit.²⁵

Du fait de la grande fréquence d'utilisation de quelques types de squelette de carbènes *N*-hétérocycliques dans différents champs d'application, les plus rencontrés se sont vus attribuer des abréviations (Figure I.18 et Figure I.19). Nous les utiliserons dans la suite de ce manuscrit.

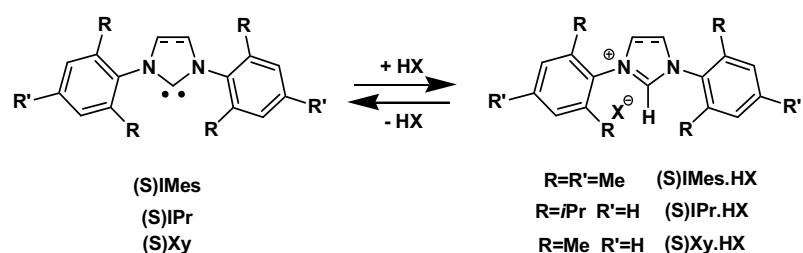


Figure I. 18 : nomenclature des sels de diarylazolium et de leurs carbènes correspondants

Les noyaux imidazol(in)-2-ylidène des NHC peuvent posséder une liaison C-C simple, auquel cas ils sont de type imidazolin-2-ylidène et leurs abréviations commencent par SI (S pour saturé). Si, en revanche, le cycle est insaturé, ils sont de type imidazol-2-ylidène et leurs appellations courantes commencent par I (Figure I.18). Et enfin, dans le cas des sels d'imidazolinium et d'imidazolium correspondants, un suffixe « .HX » est ajouté à leurs abréviations, le sel dérivant formellement de l'addition d'un hydracide au carbène libre, X étant un anion (Cl, Br, I, BF₄, PF₆...). Les précurseurs carbéniques les plus rencontrés dans la littérature sont présentés dans la Figure I.19.

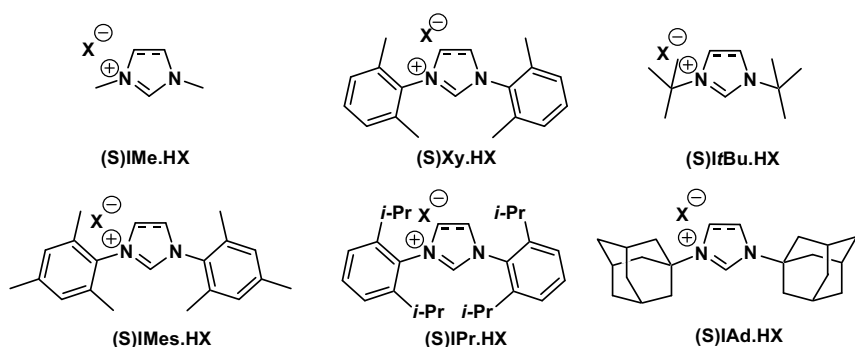


Figure I. 19 : Sels d'azoliums précurseurs de NHC monodente les plus rencontrés.

c. Contributions orbitales à la liaison métal-NHC

Les trois types de contributions orbitales, illustrées dans la Figure I.20,²⁶ font des NHC, des ligands formant des complexes stables avec quasiment tous les métaux de transition.

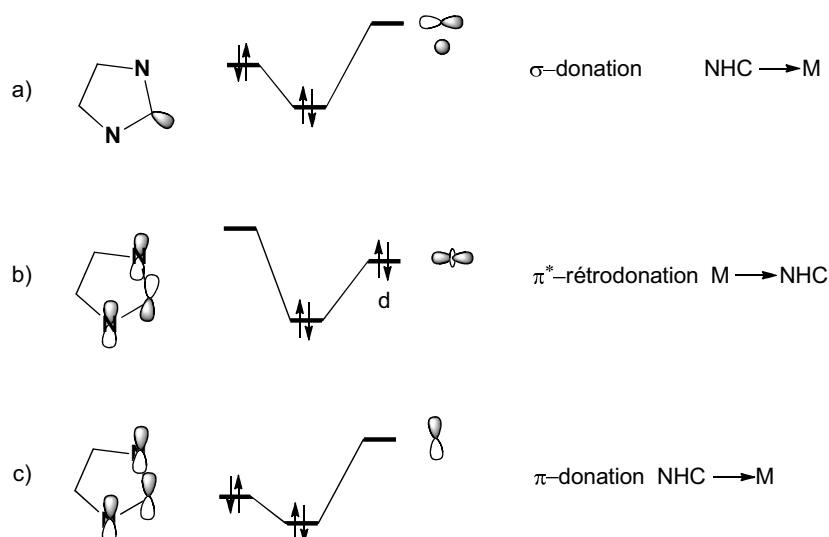


Figure I. 20: contributions orbitales dans la liaison métal-carbone

Ces trois contributions ne sont cependant pas d'importance égale. Jusqu'à récemment la nature de la liaison M-NHC était considérée comme une pure donation σ du NHC vers le métal. Il est maintenant clair qu'il faut également considérer les deux autres contributions b) et c) de la Figure I.20 (même si elles sont moins importantes) pour comprendre en détail la nature de cette liaison.²⁷ Il a été montré que ces contributions dépendent à la fois de la nature du squelette du NHC (imidazolin-, imidazol- ou benzimidazol-2-ylidène), des groupements portés par les azotes et de la configuration électronique du métal (

Tableau 1).²⁸ C'est dans le cas des NHC portant des métaux de configuration d^{10} que la contribution des orbitales π sont les plus importantes (20% du total de la liaison, selon Bielawski et al. ??) et c'est également pour ces métaux la que la rétrodonation du métal vers le carbènes est la plus importante (90% de la totalité de l'interaction π), ce qui corrèle parfaitement avec des considérations simples, un métal d^{10} possédant une sous-couche d complète.

Tableau 1: A= pourcentage des contributions de l'interaction orbitales σ (bleu) et π (jaune) dans la liaison M-NHC en fonction de B= nombre d'électrons sur la couche d du métal.²⁹ Les deux dernières lignes représentent la contribution (en pourcentage) de la rétrodonation et de la donation de la contribution π totale

A \ B	0	4	6	8	10
ΔE_{io}^{σ}	90	88	86	85	80
ΔE_{io}^{π}	10	12	14	15	20
ΔE_{io}^{π} rétrodonation	65	70	77	82	90
ΔE_{io}^{π} donation	35	30	23	18	10

Finalement, la contribution orbitale totale à la liaison métal-NHC peut être quantifiée par la mesure, en spectroscopie infrarouge, de la fréquence de la bande d'élongation ν_{CO} de complexes modèles possédant à la fois le métal, le ligand NHC et au moins un ligand carbonyle **I.53**, ou, par RMN, dans le cas de complexes M-NHC-éthylénique **I.54** (Figure I.21).³⁰

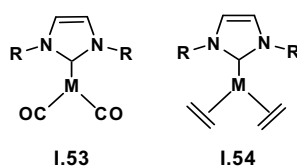


Figure I. 21 : complexes servant à la quantification de la contribution orbitale de type rétrodonation- π

Cette contribution peut aussi être étudiée par la structure cristallographique à partir de complexes modèles. En effet la distance N-C_{carbène} et la mesure de l'angle N-C-N nous renseignent sur la nature des contributions impliquées dans cette liaison. L'augmentation de la rétrodonation π corrèle à la fois avec l'augmentation des valeurs de longueur de liaison et/ou de l'angle N-C-N. En effet, les structure cristallographiques obtenues pour les complexes avec les métaux les plus riche en électrons (et donc présentant la plus grande contribution de rétrodonation π) confirment cette hypothèse.³¹

d. Métaux formant des complexes avec les NHC

Les premiers complexes de carbènes *N*-hétérocycliques avec des métaux de transition ont été décrits en 1964 par les équipes d'Öfele et de Wanzlick. Ils obtinrent un complexe mono-NHC-chrome(0) pentacarbonyle **I.23** et un complexe homoleptique bis-NHC de mercure(II) **I.22**, respectivement (Figure I.8). En 1971, Lappert publia la synthèse d'un complexe platine(II)-NHC à partir d'une oléfine riche en électron.^{31a} En près de 50 ans, tous les métaux de transition naturels ont été complexés par des NHC.³² La Figure I.22 montre le nombre de références bibliographiques, référencée pour chacun des métaux de transition, lanthanides et actinides avec le mot clé « NHC »

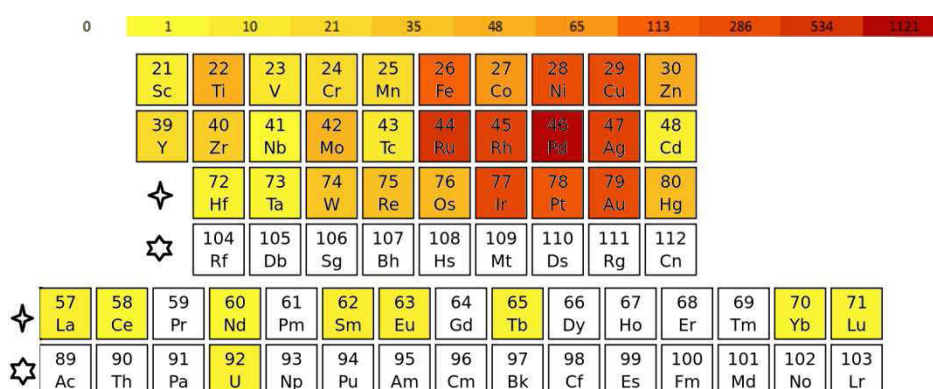


Figure I. 22: Nombre de références bibliographiques pour les complexes métal-NHC (source : Web of Science, le 25/03/14)

Une corrélation entre le nombre de références trouvé par métaux de transition et les propriétés catalytiques des complexes de NHC correspondants est évidente. En effet, un des principaux domaines d'application des métallocarbènes *N*-hétérocycliques est la catalyse.

D'abord considérés comme des mimes ou substitués des phosphines, les NHC ont rapidement démontré leurs « supériorités » autant en termes de stabilité des complexes dérivés qu'en termes de leurs activités, et donc dans la diversité de leurs applications en catalyse.³³ C'est notamment leurs performances dans les réactions de couplage et de métathèse qui ont motivé un grand nombre d'équipes de recherche à s'intéresser à ces catalyseurs organométalliques prometteurs.³⁴

Le nombre de publications maximal portant sur les complexes Pd-NHC s'explique par l'utilisation très fréquente du palladium(0) dans les réactions de couplage carbone-carbone. De nombreuses revues répertorient les différentes réactions dans lesquels un catalyseur Pd-NHC est efficace (Heck, Suzuki, Sonogashira, Tsuji-Trost, Buchwald-Hartwig...) et une sélection de ces revues et articles est indiquée en référence.^{33b, c, 35} On notera la grande

efficacité du catalyseur de réaction de couplage croisé de Negishi, le « PEPPSI » développé par l'équipe d'Organ en 2005 (**I.55** Figure I.23).³⁶

Le ruthénium est le deuxième métal le plus cité dans la chimie des NHC (534 références). La popularité de la réaction de métathèse des oléfines, et l'introduction des catalyseurs de Grubbs de seconde génération (le catalyseur de Grubbs de première génération portait deux ligand phosphines) (**I.56**, Figure, I.23) et d'Oveyda-Grubbs expliquent notamment ces nombreuses publications.³⁷ Notons que les complexes Ru^{II} -NHC sont également actifs dans les réactions de cyclopropanation, allylation, cycloisomérisation ou encore d'oxydation et de réduction.³⁸

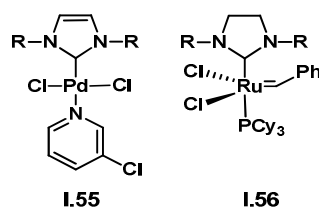


Figure I. 23 :PEPPSI décrit par Organ **I.55** et Grubbs II **I.56**

Viennent ensuite, par ordre décroissant, le rhodium, l'iridium, les métaux du groupe 11 (cuivre, argent, or) et le fer. Un catalyseur efficace et robuste de type complexe Rh-NHC a été décrit en 1984 par Lappert pour l'hydrosilylation des cétones et alcynes, il est un des premiers métallo-NHC décrits en tant que catalyseur.³⁹ Les catalyseurs à base de rhodium ont des applications dans des réactions diverses telles que les réactions d'arylation de carbonyles, d'hydroformylation et de cycloaddition.⁴⁰

Les complexes d'iridium⁴ sont connus pour leur capacité à activer les alcools primaires pour des réactions de C-, N- et O-alkylation *via* le processus de « borrowing hydrogen » ou « l'auto-transfert d'hydrogène ».⁴¹

L'attrait pour les catalyses au fer est largement dicté par sa faible toxicité et son très faible coût, lui-même lié à l'abondance de cet élément chimique, qui compose la lithosphère à hauteur de 30%. Cependant les travaux sur les Fe-NHC sont très récents, en effet, une revue très récente par Kühn dénombre seulement quatre publications parues en 2004 pour une trentaine environ en 2013.⁴²

Les autres éléments mis en évidence dans la Figure I.22 ne seront pas détaillés dans cette thèse et de nombreux ouvrages existent dans la littérature, autant sur la nature de la liaison M-NHC, que sur les propriétés catalytiques de ces métallocarbènes *N*-hétérocycliques.⁴³ Il reste à discuter, parmi les plus étudiés (301 à 399 publications parues),

les métallo-NHC du groupe 11, qui seront discutés de manière plus approfondie dans la partie 3.

e. Comparaison entre les ligands NHC et les ligands phosphines

Le développement de l'utilisation des carbènes *N*-hétérocycliques en tant que ligands auxiliaires, en chimie organométallique et en catalyse homogène, a incité de nombreux chercheurs à les utiliser en tant que nouvelle classe de ligands alternative aux phosphines tertiaires. En plus des effets électroniques discutés ci-avant, l'encombrement stérique induit par les ligands NHC est très différent de celui dû aux phosphines. Pour ces dernières, les effets stériques peuvent être aisément appréhendés par l'angle de cône dit de Tolman,⁴⁴ en bleu sur la Figure I.24 (l'apex de l'angle du cône de Tolman est définie à 2.28 Å de l'atome de phosphore). L'adaptation de ce paramètre aux NHC montre un effet de « parapluie » du ligand NHC protégeant le centre métallique. Ces effets d'encombrement, peuvent être quantifiés de façon plus pertinente par le calcul du % V_{bur} (*percent buried volume*), en jaune, Figure I.24) et ont été appliqué aux métallo-NHC en 2004 pour la première fois par Cavallo et Nolan⁴¹. Le % V_{bur} d'un complexe est le pourcentage du volume d'une sphère centrée sur le métal, de rayon défini (souvent, 3 Å), qui est occupé par les atomes du ligand. Il reflète donc la protection stérique du centre métallique définissant son accessibilité.

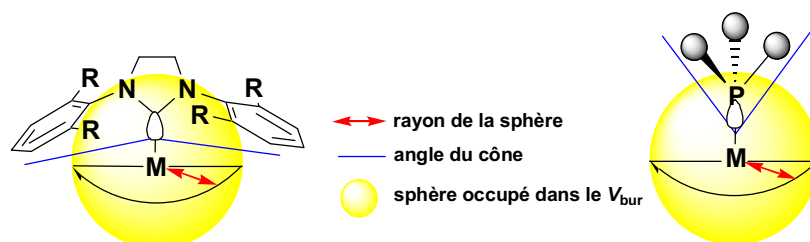


Figure I. 24 : angle du cône (bleu), V_{bur} (jaune)

Des articles comparatifs des phosphines et des NHC, publié par Nolan et Cavallo en 2005⁴¹⁻⁴², fournit quelques valeurs de % V_{bur} pour des ligands phosphine et NHC dans le cas d'une étude sur des complexes de Ni^0 . Ils rapportent un % V_{bur} plus important dans le cas de IPr et SIPr par rapport à IMes et SIMes, avec cependant une valeur plus élevée pour le ligand très encombré P^tBu_3 . Il est le seul ligand dérivé de phosphine à obtenir un % V_{bur} supérieur à ceux des NHC ; % V_{bur} : Si^tBu (**I.58**) > P^tBu_3 (**I.59**) > SIPr > IPr > SIMes > IMes > >>> PPh₃ (**I.60**)

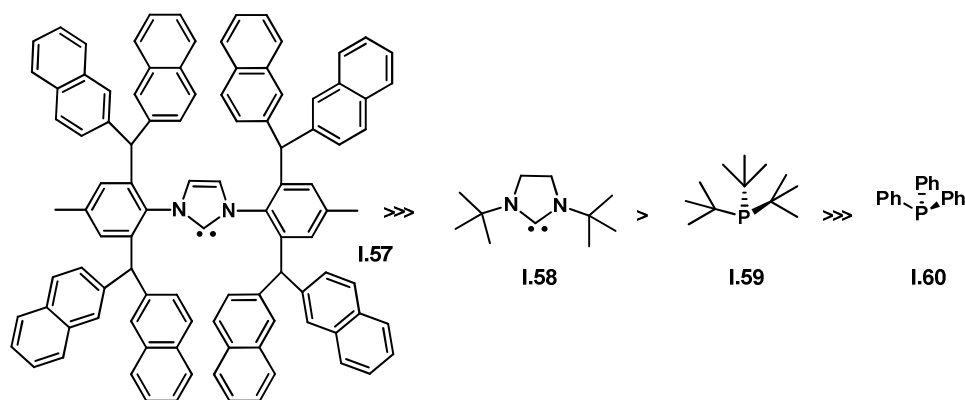


Figure I. 25 : représentation des ligands SI^tBu , P^tBu_3 et PPh_3 par ordre décroissant de $\%V_{bur}$

Notons qu'à ce jour le NHC associé au plus important $\%V_{bur}$ dans un complexe d'argent (57,4 %) **I.57** a été décrit récemment par l'équipe de Markó.⁴⁵

Cette protection stérique est nécessaire pour améliorer la robustesse du catalyseur mais ne doit pas être excessive pour permettre l'accessibilité du centre métallique au substrat.

3. Métallo NHC du groupe 11

Généralités

Selon l'IUPAC, le groupe 11 contient le cuivre, l'argent et l'or et le roentgenium que nous excluons puisqu'il n'a été observé qu'en laboratoire et que toutes ses propriétés physico-chimiques sont inconnues du fait de sa radioactivité. Le cuivre, l'or et l'argent sont parmi les premiers métaux utilisés par l'homme, les premières traces de leur emploi datant d'au moins 5000 ans avant J.C. Dès lors, ces métaux ont été appréciés pour leur propriétés pharmacologiques (antifongiques, antimicrobiennes), leur apparence (joailleries, décorations), leur résistance à la corrosion (pièces de monnaies), leur faible résistivité (utilisation pour les câbles électriques) et plus récemment en catalyse.

Les premiers travaux sur les métallo-NHC du groupe 11 sont relativement récents puisqu'ils datent seulement des années 90 (Figure I.26). Les diverses applications des métallo-NHC de cuivre, d'or et d'argent justifient les nombreux travaux de recherches leur ayant été consacrés depuis.

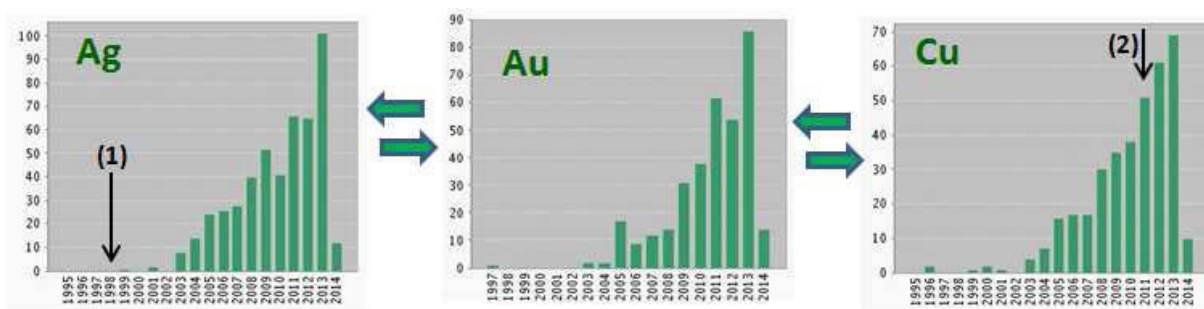


Figure I. 26 : nombre d'articles publié chaque année pour les métallo-NHC d'argent, d'or et de cuivre d'après « web of science le 3/04/2014 »

En effet, ces métaux de transition associés aux carbènes *N*-hétérocycliques ont des applications dans plusieurs domaines. Les plus étudiées étant leurs activités en catalyse, leurs applications en biologie et, dans une moindre mesure, leur utilisation en nanosciences.⁴³ Une des avancées majeures, responsable de l'essor de cette chimie, a vraisemblablement été la publication de Lin en 1998 (~623 citations, **(1)**, Figure I.26) sur la métallation de sels de benzimidazolium **I.61** à l'aide de l'oxyde d'argent (**I.62**, Figure I.27).⁴⁶ En effet, non seulement il obtint ces Ag-NHC très simplement et avec d'excellents rendements, mais il démontra également leurs utilités en tant que précurseurs d'autres métallo-NHC (**I.64** et **I.65** par exemple) par transfert du ligand (ou transmétallation).

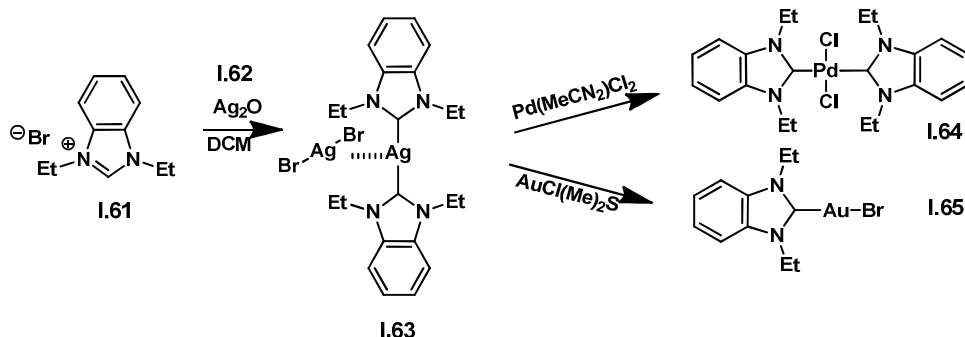


Figure I. 27 : Métallation de Lin (Ag_2O) et complexes Ag-NHC en tant qu'agent de transfert du ligand carbénique

Outre l'argent, les complexes de cuivre, **I.66**, sont également envisageables comme agent de transfert de carbènes (obtention du complexe d'or **I.67**, par exemple). Ceci a été mis en évidence plus récemment **(2)** Figure I.26 par l'équipe de Cazin⁴⁷, cependant, seule quelques exemples ont été décrits et la méthode de Lin reste de loin largement plus employée.

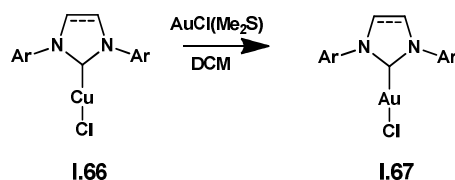


Figure I. 28 : Cu-NHC en tant qu'agent de transfert du ligand carbénique

La gamme d'acidité du proton C₂ des précurseurs azolium est assez étendue (de pK_a = 19,8 à pK_a = 28,2).⁴⁸ Elle dépend de plusieurs paramètres dont, la nature de ce noyau azolium (imidazolium, imidazolinium, 1,2,3-triazolium, 1,2,4-triazolium...), du contre ion porté par ce noyau mais également des fonctionnalisations du sel (qu'elles soient portées par les atomes d'azotes aussi bien que sur le squelette). D'après les travaux de O'Donoghue, c'est la nature des groupements portés par les azotes ainsi que la taille du cycle azoté qui ont la plus grosse influence sur le pK_a des acides conjugués des carbènes *N*-hétérocycliques, alors que la saturation ou insaturation du cycle n'a que peu d'influence. Ce paramètre d'acidité est important lors des étapes de métallation de ces précurseurs et sera évoqué dans la suite à plusieurs reprises pour la compréhension de différentes stratégies mises au point.

La partie suivante introduira quelques unes des principales applications des complexes NHC des métaux du groupe 11 en catalyse, parfois comparés aux performances de leurs analogues phosphines. Les propriétés biologiques de ces complexes seront quant à elles détaillées dans le Chapitre V de ce manuscrit.

f. Les complexes Au-NHC

I. Généralités

La chimie des métallocarbènes *N*-hétérocycliques d'or est relativement récente (Figure I.26, gauche, ~10ans). Elle connaît un large succès depuis la mise en évidence de l'efficacité de ces complexes en catalyse (un carbène d'or dérivé du 1,2,4-triazol-5-ylidène a été évoqué en note dans une publication en 1998⁴⁹ et un article sur un complexe d'or d'un imidazol-2-ylidène a été publié en 2003⁵⁰). Depuis 4 ans, on compte rarement une semaine sans une publication traitant de ces espèces. En absence de ligand encombré, les ions Au(I), appartenant soit à une même molécule soit à plusieurs molécules distinctes, montrent clairement une interaction qui s'appelle depuis 1987, « l'aurophilie ».⁵¹ La distance moyenne déterminée par les structures cristallographiques est comprise entre 2,50 et 3,50 Å, valeurs inférieures à la somme des deux rayons de van der Waals (3,80 Å) de chaque atome d'or. Une telle interaction est relativement inattendue car les centres métallique or(I) possèdent une

configuration $5d^{10}$, donc une sous-couche complète, et devraient montrer des forces de van Der Waals faibles, mais c'est sans compter avec des effets relativistes.⁵² Le fait que la géométrie des complexes $LAu^I X$ soit strictement linéaire semble être un autre facteur permettant à un autre atome d'or d'approcher facilement de la sphère de coordination du premier centre métallique. Les structures représentées dans la Figure I.29 ont été décrites par les équipes de Rominger et Nolan, respectivement, en 2011 et 2012.⁵³ Dans le cas du complexe **I.68** l'interaction n'est pas supportée par un ligand pontant, et dans ce cas la distance entre ces centres métalliques est de 3,518 Å. $[Au(IPr)_2(\mu-OH)]$ **I.69** est un complexe dinucléaire d'or(I) ponté par un ligand μ -hydroxo (où l'interaction est donc cette fois supportée) avec la distance Au-Au de 3,618 Å.

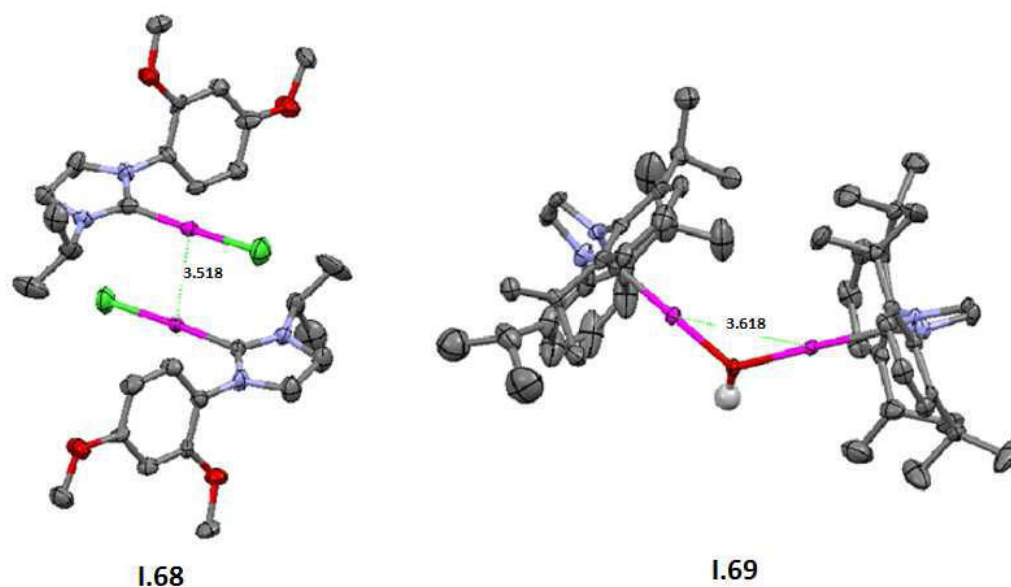


Figure I. 29: Structures cristallographiques de complexes Au-NHC montrant une interaction aurophile

Le degré d'oxydation de l'or dans ces complexes est +I ou III. Une géométrie linéaire est adoptée par le complexe MLX pour l'or(I) (**I.70** par exemple), alors qu'une géométrie plan carrée est observée pour MLX_3 dans le cas de l'or(III) (**I.71** par exemple).⁵⁴

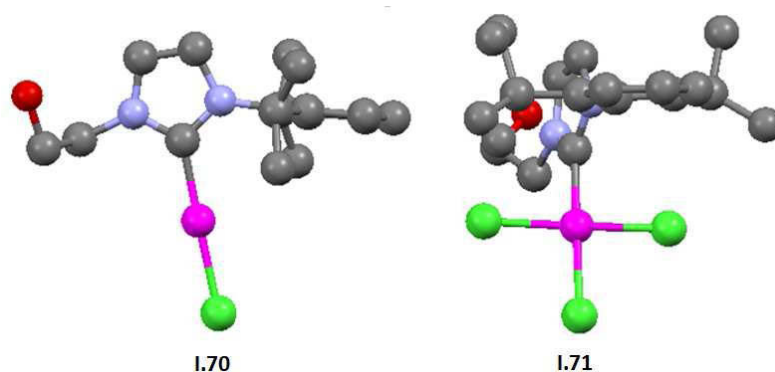


Figure I. 30 : comparaison de la géométrie de complexes $AuI-NHC$ et d' $AuIII-NHC$ portant le même ligand NHC.

II. Catalyse

La comparaison de ces catalyseurs carbéniques avec leurs homologues phosphines ou phosphites est très souvent évoquée. En effet l'or(I) a besoin d'être stabilisé électroniquement en solution⁵⁵ afin d'éviter sa dismutation en or métallique colloïdal et or(III).⁵⁶ L'utilisation des NHC pour la formation d'espèces d'or(I) stabilisées apparaissait donc évidente. Ces complexes Au-NHC semblent surpasser les catalyseurs correspondants munis des ligands de type phosphine tertiaires, de par l'augmentation de la stabilité et de la réactivité des complexes. Une plus grande diversité de produits peut être accessible à partir des réactions déjà connues, au travers de nouveaux intermédiaires réactionnels, accessibles uniquement avec des ligands carbéniques (Figure I.31).⁵⁷

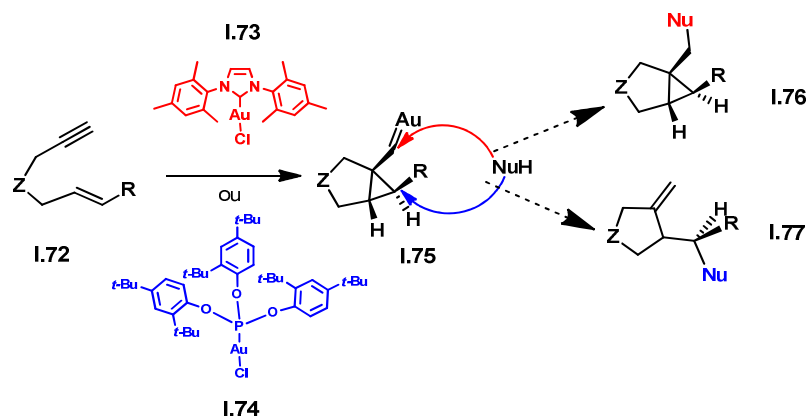


Figure I. 31: produit différents entre une catalyse réalisée avec un complexe d'or portant un NHC ou un phosphite

La Figure I.31 résume une partie d'un article d'Echavarren⁵⁸ sur l'addition intermoléculaire d'un carbone nucléophile sur des 1,5- et 1,6-énynes catalysée par l'or(I). Dans le cas d'un catalyseur d'or cationique **1.74** lié à un phosphite il a obtenu le produit **1.77**, produit issu de l'ouverture du cyclopropane par un nucléophile. En revanche, dans le cas d'un

complexe cationique Au-NHC **I.73**, il a observé le produit **I.76**, obtenu rarement dans ce type de réarrangement, issu de l'addition du nucléophile directement sur le carbone carbénique de l'intermédiaire réactionnel **I.75**.

Ce sont à la fois des effets stériques et électroniques dus au ligand qui influent sur la réactivité de l'ion métallique lors du cycle catalytique. Ainsi, l'accès à des ligands où ces caractéristiques pourraient être facilement modulables est très important. Pour cette raison les NHC, souvent appelé « ligands auxiliaires » ou « ligands de contrôle » dans la littérature (non seulement ils stabilisent l'ion métallique mais ils peuvent lui apporter de nouvelles réactivités).

Les effets électroniques favorables des NHC peuvent être, en partie, compris par une des trois étapes régissant le cycle typique de réactions catalysées à l'or et impliquant des systèmes π (Figure I.32).

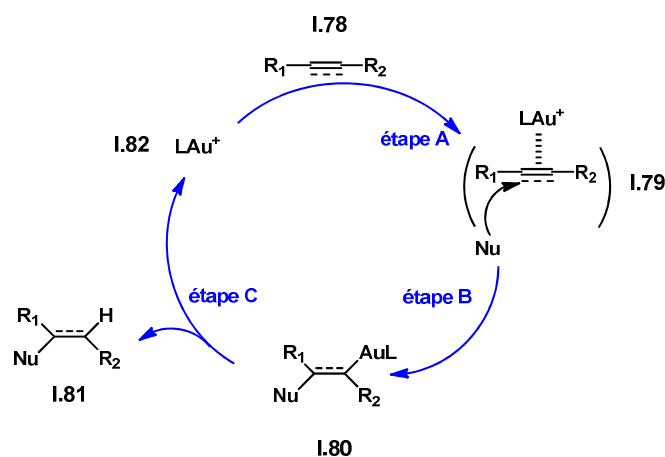


Figure I. 32: cycle catalytique classique des espèces d'or(I) pour l'activation de systèmes π

L'étape A correspond à l'activation électronique de l'alcyne (ou de l'alcène) par l'espèce d'or cationique (formée par l'abstraction de l'halogène par exemple) pour générer l'intermédiaire **I.79**. D'après des travaux réalisés par l'équipe de Xu et Hammond, cette étape peut être accélérée par des ligands (L) déficients en électrons. Alors, le centre métallique appauvrit l'alcyne (ou l'alcène) en électrons ce qui le rend plus réactif pour l'addition électrophile de l'étape B.⁵⁹ L'étape C est nommée « protodéauration » et implique le départ du catalyseur cationique par la protonation du produit. Des travaux antérieurs de la même équipe rapportaient la synthèse et la caractérisation de l'intermédiaire organo-or **I.80**⁶⁰, ce qui leur a permis, par la suite, d'étudier l'étape C indépendamment des autres étapes. Ils rapportent que cette étape est accélérée par l'utilisation de ligands cette fois-ci riches en électrons (σ -donneurs) et surtout que, dans certains types de réactions⁶¹ c'est cette étape qui est cinétiquement déterminante.

L'importance de l'encombrement stérique peut quant à elle être illustrée, par exemple, par une étude dans laquelle l'efficacité catalytique d'un complexe $[\text{Au}(\text{NHC})\text{Cl}]$ est donnée en fonction de la nature du NHC dans une réaction d'hydratation d'alcyne interne.⁶² Dans ce cas, c'est le ligand IPr qui se révèle être le plus efficace. Ses homologues ItBu et IMes semblant être trop ou trop peu encombrés respectivement. D'autres études réalisées par le même groupe listent les performances de complexes Au-NHC plus ou moins encombrés, dans plusieurs réactions catalytiques.^{61, 63} Dans le cas du réarrangement d'acétates allyliques, seuls les complexes d'or portants les ligands NHC les plus encombrés donnent accès à des rendements quantitatifs. Trois facteurs doivent être pris en compte pour la réactivité des complexes Au-NHC, et selon la réaction étudiée, un ou plusieurs de ces facteurs est (sont) déterminant(s) :

- Le catalyseur se décompose avant la fin de la réaction si le NHC est trop peu encombré.
- Le catalyseur est plus rapide si l'association avec le substrat facilitée est favorable
- La catalyse est plus rapide si l'encombrement stérique donne lieu à un état de transition est de plus basse énergie pour l'étape cinétiquement déterminante.

Lorsque les ligands NHC sont fonctionnalisés, les effets électroniques des métaux comportant ces ligands peuvent être modifiés. Par exemple l'étude portant sur un NHC modifié par deux pendants *N,N*-bis (2,4-dinitrophenyl) **I.83** de la Figure I.33, démontre que des groupements électroattracteurs modifient les contributions à la liaison métal-carbone. Par des méthodes de calcul (NBO au deuxième ordre et analyse des énergies perturbatrices) ils ont trouvé que la contribution de la rétrodonation π augmente de 20% par rapport à son homologue $[\text{Au}(\text{IPr})\text{Cl}]$ et que la contribution de la donation σ diminuait considérablement comme l'ont indiqué des études en spectroscopie IR. Ainsi, ils ont obtenus des valeurs de fréquences de vibration ν_{CO} qui sont supérieures à celles obtenues pour $[\text{Rh}(\text{IPr})(\text{CO})_2\text{Cl}]$ et surtout égales au complexe de référence $[\text{Rh}(\text{PPh}_3)(\text{CO})_2\text{Cl}]$. Ils ont également testé l'efficacité de ces catalyseurs dans une réaction de hydroalcoxylation de cyclohexènes : c'est **I.83** qui est largement le plus performant dans ces conditions.⁶⁴

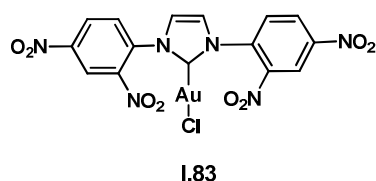


Figure I. 33 :complexe décrit par l'équipe de Oi

Etonnamment, peu de complexes Au-NHC hydrosolubles ont été synthétisés. Pourtant de tels catalyseurs solubles dans les solvants alcooliques ou de l'eau, éventuellement tamponnée, pourraient permettre de réaliser des réactions sur des molécules insolubles dans des milieux organiques, telles que des biomolécules par exemple.

Les complexes de la Figure I.34 ont tous été fonctionnalisés avec des groupements chargés leur apportant l'hydrosolubilité.

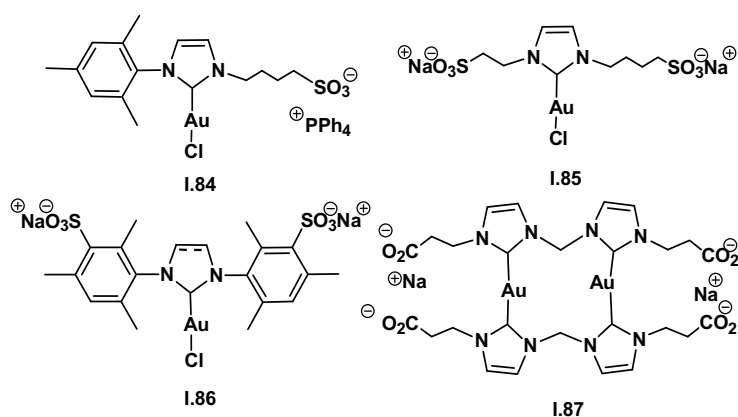


Figure I. 34 : Complexes Au-NHC hydrosolubles

1.84 a été étudié dans l'optique de son immobilisation sur support dendritique, mais ses potentielles applications en catalyse n'ont pas été étudiées.⁶⁵ Des catalyses d'hydratation d'alcynes terminaux (en présence d'acide) ont été réalisées en 2009 et 2011 pour **1.85** et **1.86** respectivement avec de bons rendements.⁶⁶ La structure cristallographique du complexe dinucléaire **1.87** fait état d'une interaction aurophile (de type supportée) très forte dictant la géométrie s'écartant légèrement de la linéarité à l'état solide de ce type de composé. De plus, l'hydrosolubilité de ce complexe a permis son accès par transmétallation du précurseur dinucléaire d'argent(I) dans l'eau.⁶⁷

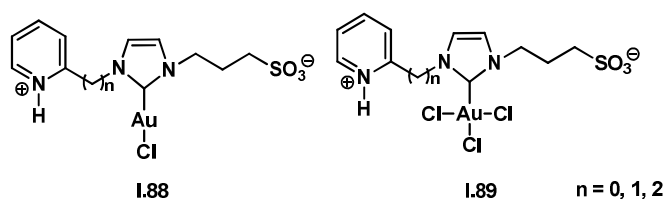


Figure I. 35 : Complexes Au-NHC zwiterioniques

Les espèces zwiterioniques hydrosolubles Au^{I} -NHC **1.88** et Au^{III} -NHC **1.89** ont donné accès à des rendements quantitatifs dans une réaction de cycloisomérisation d'acide 4-pentynoïque en milieu biphasique (solvant organique / eau).⁵⁴ On notera une sélectivité totale de cycloisomérisation, sans aucun sous-produits liés à l'hydratation de l'alcyne terminal, malgré les performances des Au-NHC dans ce type de réaction, comme montré ci-dessus. De

plus, des études de comportement en solution aqueuse ont révélé que dans le cas de **1.89** avec $n=1$, complexe **1.90**, il existe, en solution un équilibre déplacé quasiment complètement vers une espèce dans laquelle le bras pyridine est chélatant, avec libération d'une molécule d'acide chlorhydrique (Figure I.36). A noter, que seul l'or au degré d'oxydation +III peut être chélaté, l'or(I) adoptant exclusivement des géométries strictement linéaires.

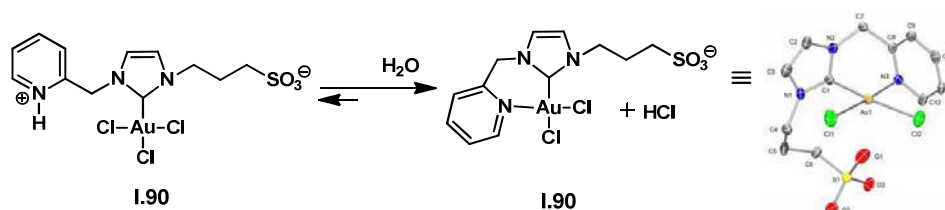


Figure I. 36 : Complexes Au^{III} -NHC avec une chélation hémilabile d'un groupe picolyle

g. Les complexes Ag-NHC

I. Généralités et agents de transfert de carbène

Le premier complexe Ag-NHC a été synthétisé par Arduengo en 1993.⁶⁸ Il forma ce complexe à partir d'un carbène libre en présence d'oxyde d'argent. Bertrand obtint un carbène d'argent polymérique en faisant réagir un triflate de triazolium avec de l'acétate d'argent.⁶⁹ Les métallocarbènes *N*-hétérocycliques d'argent ont la particularité d'être des précurseurs en synthèse de la majorité des autres métallo-NHC du groupe 11, mais également des métallo-NHC de Pd^{II} , Ni^{II} , Pt^{II} , Ir^I , Ir^{III} , Rh^I , Ru^{II} , Ru^{III} , et Ru^{IV} , entre autres. La découverte fortuite faite par l'équipe de Lin en 1998 bouleversa la chimie des métallo-NHC.⁴⁶ En effet, dans l'optique de synthétiser un complexe Au-NHC grâce à une base adéquate, ils trouvèrent que l'oxyde d'argent, un composé commercial stable, en présence de sel de benzimidazolium et d'or leur donnait effectivement accès au complexe Au-NHC désiré (Figure 27). L'oxyde d'argent joue donc simultanément le rôle de base et de source de métal. Ils postulèrent que la formation *in situ* d'un carbène d'argent permettait le transfert du ligand vers l'or.

Ainsi, la plupart des complexes Au/Cu-NHC présentés dans ce chapitre ont été synthétisés *via* des précurseurs Ag-NHC. La liaison métal-carbène de ces complexes d'argent est la plus faible des liaisons métal-carbènes des métaux de ce groupe ($Au \sim 82,8 \text{ kcal.mol}^{-1}$ $> Cu \sim 67,4 \text{ kcal.mol}^{-1}$ $< Ag \sim 56,5 \text{ kcal.mol}^{-1}$).⁷⁰ Ceci est une des raisons rendant possible l'utilisation de ces espèces en tant que précurseurs d'autres complexes carbéniques. De plus, l'accès très simple, efficace, rapide et souvent quantitatif à ces Ag-NHC, où le NHC peut être de nature très diverse, est une autre raison pour leurs utilisations dans ce contexte.

Le mécanisme de cette métallation a été étudié par DFT en 2007 par l'équipe de Lledos.⁷¹ Pour cela ils ont considéré le *N,N*-diméthylimidazolium, les anions iodure et le dichlorométhane comme le solvant de la réaction. Ainsi ils proposent le mécanisme présenté dans la Figure I.37. Cependant l'oxyde d'argent étant totalement insoluble expérimentalement, le fait que les auteurs modélisent Ag₂O comme un composé moléculaire est un biais potentiel.

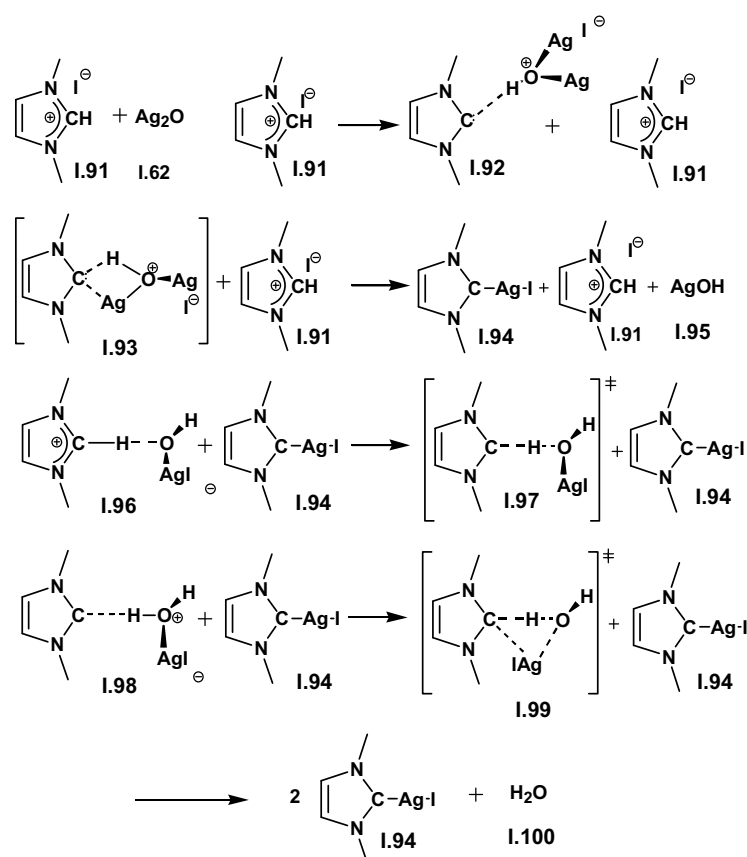


Figure I. 37 : Mécanisme de la métallation à l'oxyde d'argent selon Lledos

Dans ce mécanisme, l'oxyde d'argent joue le rôle de base une première fois lorsqu'il est sous sa forme oxyde. Après une première métallation, il réagit une deuxième fois sous la forme d'un hydroxyde d'argent, libérant finalement une molécule d'eau une fois le deuxième complexe Ag-NHC formé.

Les complexes d'argent des carbènes *N*-hétérocycliques peuvent adopter des géométries très variées.⁷² Ces géométries sont dictées par de nombreux paramètres comme la nature des noyaux azolium (et la nature des groupements latéraux, par exemple), les contre-ions des sels précurseurs (halogénures ou non), la polarité du solvant dans lequel a lieu leurs synthèses, la stœchiométrie du métal ajouté et même la nature des solvants de

recristallisation.⁷³ Même s'il est difficile de contrôler la nature (neutre ou ionique) et la géométrie de ces complexes lors de leurs synthèses, quelques tendances peuvent néanmoins être pris en compte. Une revue de 2005 par Youngs et Garrison référence de manière exhaustive les structures décrites par les équipes de recherche travaillant sur les Ag-NHC.⁷⁴ Dans ce manuscrit seront présentées les plus courantes et notamment celles obtenues avec des complexes portant des fonctionnalisations sur les azotes du noyau imidazoli(ni)um.

Les structures de types C et D de la Figure I.38 forment des espèces hétéroleptiques neutres. Ces espèces peuvent également être rencontrées sous forme dimérique $[Ag_2(NHC)_2(\mu-Cl)_2]$ où chaque ligand chlorido interagit fortement avec un argent et faiblement avec l'autre (type D, Figure I.38 + **I.101** Figure I.39) ou sous forme de monomère (type C).⁷⁵ Dans le cas de la forme D (Figure I.39), on voit que l'argent possède toujours une géométrie très proche de la linéarité.

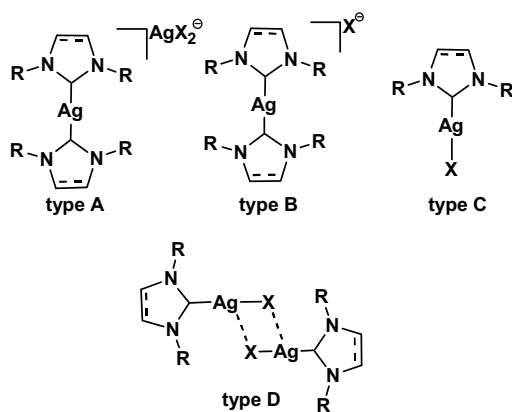


Figure I. 38 : Différents types de structure possible pour les Ag-NHC

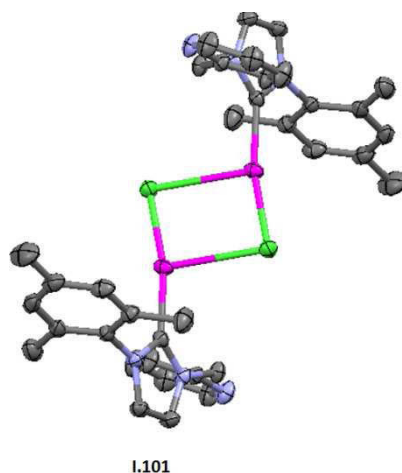


Figure I. 39: Structure cristallographique d'un dimère d'Ag-NHC de type D

D'autres composés ont des structures dans lesquelles un complexe cationique homoleptique possède des contre-ions de différente nature. Si on réfléchit en termes de techniques d'analyse discriminatoire on remarque que les complexes de type A, C et D ont des compositions élémentaires identiques, ce qui implique que certaines méthodes de caractérisation comme l'analyse élémentaire ne peuvent pas être employées dans ces cas pour trancher quant à la nature exacte du complexe. Il est souvent difficile de prédire ou d'affirmer avec certitude la nature du complexe formé en solution lors de sa synthèse car des équilibres entre les formes neutres et ioniques existent.⁷⁶ La résolution des structures par diffraction des rayons X est le meilleur moyen de caractériser ces espèces à l'état solide, mais il n'y a pas de garantie absolue que l'espèce cristallisée (souvent au terme d'une procédure longue) soit l'espèce prépondérante en solution, ni même que le monocristal étudié soit représentatif de l'ensemble de l'échantillon. En effet, d'autres techniques telles que la RMN ou la spectrométrie de masse combinée peuvent aider à déterminer la nature de ces structures mais ces techniques permettent rarement de trancher. Une revue par Tapu *et al.* recense les valeurs de déplacement chimique du carbone-13 d'un grand nombre de métallo-NHC ainsi que leurs constantes de couplage. Dans cette revue sont comparés notamment les complexes homoleptique et hétéroleptique homologues. Ce sont les constantes de couplage entre le carbène et les isotopes de l'argent (qui possèdent tous les deux un spin nucléaire) qui permettent de déterminer la lepticité du NHC en solution.⁷⁷

En général, lorsque que les précurseurs imidazoliums possèdent un contre-ion non halogéné, la structure obtenue lors de leur métallation par la méthode de Lin conduit au composé ionique de type B. Quand les groupements R portés par les azotes des azoliums sont peu encombrés et qu'ils sont engagés dans une réaction de métallation la structure obtenue est souvent de type A, C ou D.

Les carbènes d'argent portant des NHC fonctionnalisés adoptent une palette de structures encore plus étendue, selon que les ligands soient chélatants ou non, qu'ils soient encombrés, hydrophobes ou hydrophiles. La somme des rayons de van der Waals des atomes d'argent est de 3,44 Å et il est souvent admis que l'on considère qu'il y a une interaction entre les centres métalliques Ag^I lorsque leur distance est inférieure à 3 Å.⁷⁴ La force de ces liaisons, moins forte que l'interaction aurophile, a été estimée comme étant du même ordre que celles des liaisons hydrogène. Ces interactions présentent donc une contribution supplémentaire aux architectures obtenues par ces complexes à l'état solide. Un exemple d'une paire de carbène d'argent *N*-fonctionnalisés **I.102** est montrée en Figure I.40.⁷⁸ Dans cette étude, la distance entre les centres métalliques du dimère d'argent est comparée avec

celle du complexe homologue d'or. La distance obtenue par radiocristallographie est de 3,197 Å pour la liaison Ag-Ag et de 3,204 Å pour celle entre les centres or(I). Le rayon de van der Waals des atomes d'argent étant plus petit que celui des atomes d'or il est donc normal que la distance Ag-Ag soit plus faible que celle observée dans le cas d'une liaison Au-Au.

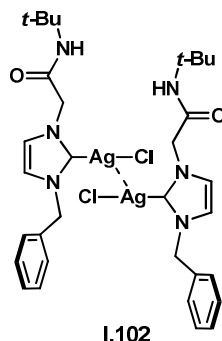


Figure I. 40 : Interaction entre les centres métalliques Ag(I)

Il faut noter qu'il existe des limitations à la méthode de Lin. Par exemple le proton en C₂ du sel d'imidazolium doit être suffisamment acide pour être déprotonné par l'oxyde d'argent. Lorsque le sel d'imidazolium saturé **I.103** est fonctionnalisé par des pendants ferrocényle, sa métallation dans les conditions standard à l'oxyde d'argent **I.62** ne permet pas d'obtenir le complexe Ag-NHC. En revanche, son homologue insaturé imidazolium **I.105** est efficacement obtenu dans ces conditions.⁷⁹ Les auteurs ont justifié cet échec de réactivité de plusieurs manières : par la différence d'acidité des protons portés par ces deux espèces (ce qui est discutable si on étudie la publication de Jin-Pei, pK_a des protons en C2 de **I.103** et **I.105** très similaires⁴⁸), ou encore par l'encombrement important dû aux groupements ferrocényles et, pour finir, par l'impossibilité d'accéder au carbène libre dans le cas du composé saturé. Peut-être que l'insolubilité de ces espèces (présence de contre ions tétraphénylborate peu solubilisant) est également un des facteurs pouvant expliquer la non réactivité de **I.103**.

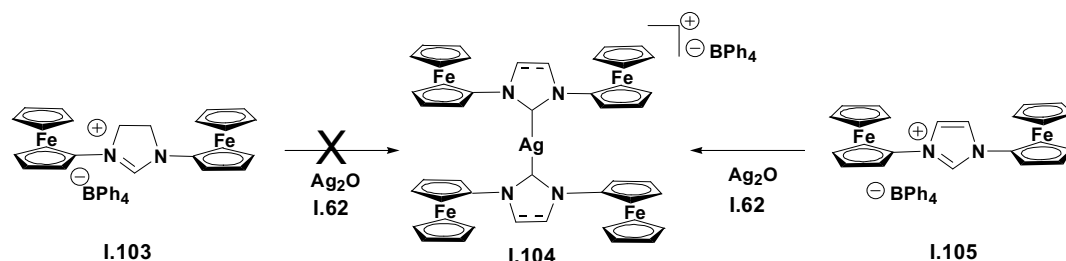


Figure I. 41 : Exemple de limitation à la méthode de Lin

Une autre limitation a été rapportée par l'équipe de Crabtree. Lorsque cette équipe a essayé de synthétiser un carbène mésoionique en bloquant la position 2 de l'imidazole avec

un groupe méthyle, ils ont finalement obtenu le M-NHC classique au lieu du produit désiré.⁸⁰ L'équipe de Crabtree étudia à nouveau cette réaction en bloquant cette fois-ci les sels 2-méthyle **I.106** et 2-benzyle imidazoliums **I.109** (Figure I.42). Lorsque ces espèces ont été mises en présence d'un excès d'oxyde d'argent **I.62**, le complexe Ag-NHC **I.107** a été obtenu par clivage oxydatif de la liaison C-C, et ce avec un rendement quantitatif. En synthétisant l'intermédiaire potentiel de cette oxydation, le sel de 2-benzoylimidazolium **I.108** (dans le cas du sel de 2-benzylimidazolium), ils ont pu observer une oxydation à 4 électrons appuyée par la formation d'argent métallique. Quand ils ont effectué la métallation de cet intermédiaire **I.108**, il n'y a pas eu d'Ag⁰ formé, puisqu'aucune étape d'oxydation n'a lieu dans ce cas (RC=O réagit alors avec une molécule d'eau présente dans le milieu pour former l'acide correspondant).

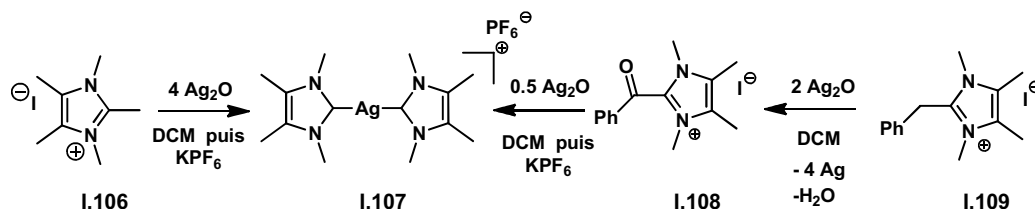


Figure I. 42 : Echec de synthèse d'un carbène mésoionique

On remarque que le contre ion obtenu de la molécule **I.107** est un hexafluorophosphate car les auteurs ont effectué une métathèse lors de l'isolement du produit. Cette remarque nous conduit à une autre limitation de cette méthode de métallation, où une étape de métathèse d'anions est parfois nécessaire pour l'obtention d'un produit pur. Lorsque l'imidazoli(ni)um de départ a un contre-ion iodure, la métallation dans le dichlorométhane (et même dans le 1,2-dichloroéthane) à température ambiante conduit à un produit possédant soit le contre-ion chlorure seul, soit un mélange d'halogénures.⁷³ Dans le cas où la métallation a lieu dans un solvant chloré à reflux, un mélange d'halogènes est obtenu même quand le précurseur est un sel de bromure.⁸¹ Un autre problème rencontré par quelques équipes de recherche est la présence non stœchiométrique d'un mélange Br⁻/AgBr₂⁻ (Figure I.38, type A et B) du complexe ionique lors de la métallation du sel de bromure dans ces mêmes conditions.⁸² Enfin, dans quelques cas, il est nécessaire de travailler en présence de tamis moléculaire lors de la métallation à l'oxyde d'argent pour augmenter la pureté des produits obtenus (peut être par piégeage de la molécule d'eau libérée lors de la métallation).⁸¹

II. Catalyse

Les réactions catalysées par les complexes Ag-NHC sont rares comparées à celles dénombrées pour leurs homologues d'or (partie précédente) et de cuivre (partie suivante). L'équipe de Peris et Fernandez a été la première à étudier les propriétés catalytiques des carbènes *N*-hétérocycliques d'argent. Ils ont étudié le pouvoir catalytique du complexe ionique **I.110** (Figure I.43) dans une réaction de diboration d'alcènes, suivie d'une oxydation conduisant à l'obtention de diol.⁸³

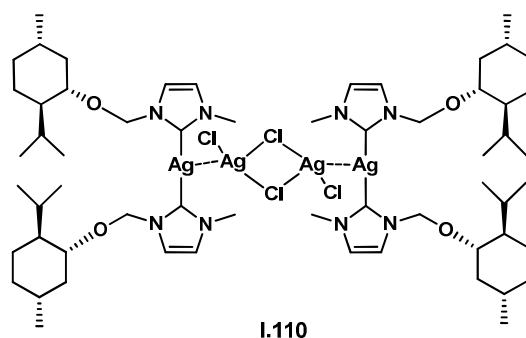


Figure I. 43 : Complexe Ag-NHC en catalyse

Les réactions de polymérisation ont été étudiées en présence de carbène d'argent. En 2005 l'équipe de Hedrick propose que le Ag-NHC ionique **I.111** soit en fait un donneur de carbène responsable d'une réaction de polymérisation d'ouverture de cycle (ROP : ring opening polymerisation) par organocatalyse.⁸⁴ Cependant, en 2013, Çetinkaya a proposé un nouveau mécanisme réactionnel impliquant le carbène d'argent **I.112**, qui joue le rôle d'activateur dans cette réaction de ROP.⁸⁵ Il semblerait que le rôle du métallocarbène ne soit pas complètement élucidé puisque le NHC seul est suffisant pour effectuer cette réaction.⁸⁶

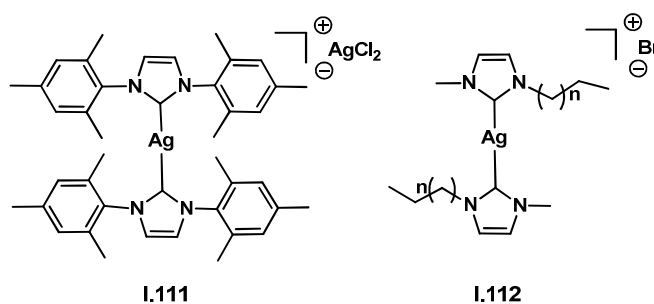


Figure I. 44: catalyseurs pour la ROP

Des complexes Ag-NHC avec des ligands polydents *N*-fonctionnalisés par des pendants chiraux catalysent des réactions de cycloaddition énantioselective d'azométhines et d'acrylate.⁸⁷

Une application intéressante des Ag-NHC en catalyse est la réaction de couplage alcyne-aldéhyde-amine (A^3 , **I.113** + **I.114** + **I.115**, Figure I-45 par exemple). Un exemple a

été publié par l'équipe de Tang en 2012, dans lequel les auteurs comparent plusieurs complexes Ag-NHC mono- ou dinucléaires. Il s'avère que les complexes dinucléaires sont les plus efficaces dans ce cas, puisque les rendements rapportés vont jusqu'à 97% pour le catalyseur **I.116** représenté dans le Figure 45.⁸⁸

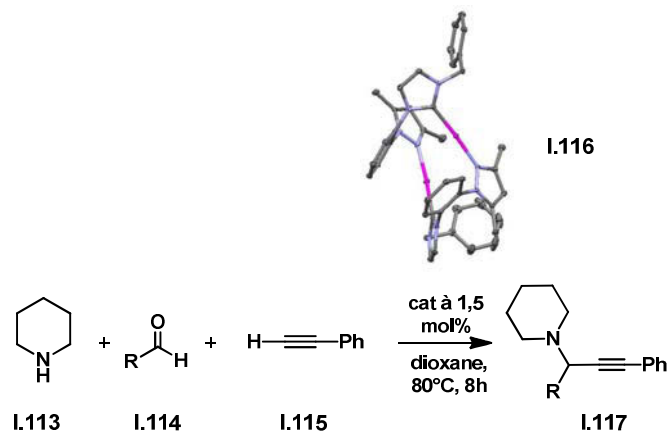


Figure I. 45 : réaction de couplage alcyne-aldéhyde-amine catalysé par un complexe Ag-NHC dinucléaire

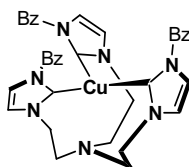
h. Les Cu-NHC

III. Généralités

Le cuivre est connu et utilisé depuis aussi longtemps que l'or. Ses propriétés et vertus sanitaires ont été découvertes pendant l'Antiquité. Il est également un oligo-élément indispensable à la vie. On le retrouve dans de nombreux organes tel que le foie, les muscles ou encore les os. Les sites actifs de plusieurs métallo-enzymes sont également pourvus de cuivre.

La chimie des Cu-NHC est la plus récente comparée à celle des autres métaux du groupe 11. Le premier métallocarbène *N*-hétérocyclique de cuivre a été rapporté en 1993 par Arduengo dans la même publication que le premier complexe Au-NHC, il s'agit d'un complexes homoleptique ionique $[\text{Cu}(\text{IMes})_2]\text{CF}_3\text{CO}_3$.⁶⁸ En 2001, Danapoulos est le premier à avoir rapporté que l'oxyde de cuivre (I) peut être utilisé, dans certains cas, de la même façon que l'oxyde d'argent, c'est-à-dire en tant que base et de source de métal et synthétise trois complexes chélatants par ce biais.²⁹ La première utilisation d'un complexe Cu-NHC en catalyse date également de 2001 et a été rapporté par l'équipe de Woodward.⁸⁹ Après avoir, formé *in situ* le NHC de cuivre en déprotonnant SIMes.HCl à l'aide de *tert*-butylate de potassium dans du THF en présence de sel de triflate de cuivre, ils ont observé l'addition en 1,4 d'organo-zinciques sur de plusieurs énonés. Deux ans plus tard, c'est l'équipe de

Buchwald et Sadighi qui synthétise le premier complexe Cu-NHC, hétéroleptique neutre, bien défini, $[\text{Cu}(\text{IPr})\text{Cl}]$, et l'utilise en catalyse dans des réactions de réduction de composés α,β -insaturés.⁹⁰ Cela fait donc à peine plus de 10 ans que les carbènes de cuivre N-hétérocyclique ont été utilisés pour la catalyse, et depuis de nombreuses réactions ont pu être catalysées par ces espèces. Le spectre de réaction où l'on peut utiliser ces complexes en tant que catalyseur est très large. Les complexes obtenues par la complexation d'un NHC à un ion cuivre(I) sont relativement stables, robustes, et certaines peuvent même être stockées indéfiniment sur la paillasse à l'air libre. Contrairement à la géométrie linéaire observée pour les $\text{Cu}^{\text{I}}\text{-NHC}$, les $\text{Cu}^{\text{II}}\text{-NHC}$ adoptent une géométrie variée. Si dans le cas de $\text{Cu}^{\text{I}}\text{-NHC}$ l'interaction entre l'ion cuivre(I) mou et le carbone carbénique mou est favorable selon la théorie HSAB, le Cu(II) quant à lui est plus dur (intermédiaire) et a donc moins d'affinité pour le centre carbénique mou. Le premier $\text{Cu}^{\text{II}}\text{-NHC}$ **I.118** est apparu dans la littérature en 2003 (Figure I.46).



I.118

Figure I. 46 : 1^{er} $\text{Cu}^{\text{II}}\text{-NHC}$, synthétisé par l'équipe de Meyer, le $[\text{TIMENBzCu}][\text{PF}_6]_2$

Ces complexes de cuivre(II) ne sont pas stables, du moins avec les NHC monodentes⁹¹ contrairement à leurs homologues cuivre(I). Cependant ils peuvent être stabilisés par chélation à l'aide d'une fonctionnalisation portée par le NHC. Ces groupements chélatants peuvent être un alcoxyde, un phénoxyde ou un amide. Il a également été montré que les ligands acétate stabilisaient fortement ces $\text{Cu}^{\text{II}}\text{-NHC}$, même sans aucune chélation supplémentaire.⁹²

Depuis 10 ans, il a été rapporté que ces espèces $\text{Cu}^{\text{I}}\text{-NHC}$ étaient actives dans des réactions impliquant une large gamme de substrats comme les carbonyles, les alcènes, les alcyne, les composés aromatiques ou encore hétéroaromatiques. Des revues et articles sur ces complexes carbéniques de cuivre en catalyse existent dans la littérature,⁹³ dont une revue parue récemment publiée par l'équipe de Nolan.⁹⁴ La Figure I.47 schématise l'ensemble des catégories de réactions accessibles par une catalyse aux complexes Cu-NHC. Un exemple de réaction a été choisi pour chacune de ces catégories, et le catalyseur carbénique correspondant se trouve en noir en périphérie de la figure. Il existe de très nombreux exemples dans la littérature pour chacune de ces réactions, les réactions présentées dans la Figure I.47 (voir page suivante) ont été choisies pour leurs hauts rendements isolés, dans des conditions les

plus douces possibles. En observant cette figure on peut voir que certains de ces catalyseurs sont formés *in situ* (**I.119**, **I.123** et **I.125**). En effet, certains complexes de cuivre(I) montrent parfois une stabilité modérée, conduisant à un mélange de produits lors de leur synthèse et à la présence de cuivre(II) en cas de traces de dioxygène. D'autres réactions, quant à elles, sont catalysées par des espèces bien définies et simples telles que [Cu(IMes)Cl] **I.126**, [Cu(SIMes)F] **I.122** ou encore [Cu(IPr)Cl] **I.127**, par exemple. Enfin, certains des NHC représentés ici apportent un environnement chiral aux complexes permettant la synthèse de produits énantio-enrichis.

Les catalyseurs de type Cu^I-NHC ne seront pas plus détaillés dans cette thèse à l'exception des catalyseurs de cycloaddition azoture-alcyne qui seront étudiés de manière approfondie dans la suite de cette partie :

IV. Introduction à la chimie click

La chimie click

La « chimie click » (*click chemistry*) est un concept inspiré des processus utilisés par la nature et qui fut explicité par Kolb, Finn et Sharpless en 2001.⁹⁵ Si l'on observe les acides nucléiques, les protéines ou encore les polysaccharides, qui sont toutes des macromolécules biologiques de haute complexité, on remarque que ces espèces sont formées par l'assemblage, *via* des liaisons carbone-hétéroatome, de petites sous-unités. Bien évidemment, la nature est également capable de former des liaisons carbone-carbone en utilisant la chimie des carbonyles (condensation aldolique) ou le dioxyde de carbone, par exemple. C'est d'ailleurs en grande partie grâce à cette chimie du carbone que sont biosynthétisées les petites sous-unités (saccharides, acides nucléiques...). Néanmoins, pour le chimiste, les réactions de condensation aldoliques, par exemple, mènent parfois à des rendements faibles et l'équilibre nécessite souvent d'être déplacé vers la formation du produit désiré. S'il a fallu plusieurs millions d'années à la nature pour concevoir une bibliothèque d'enzymes qui pour la plupart, sont spécifiques à la production efficace d'un seul produit, à l'échelle humaine, nous ne disposons pas de la même échelle de temps pour développer des méthodes efficaces. Ainsi, afin de découvrir des composés possédant de nouvelles propriétés, un accès fiable et rapide à un grand nombre de molécules diverses serait une avancée majeure.

La chimie click regroupe des réactions donnant accès de façon modulaire à des bibliothèques de composés et pour cela, elle repose sur la formation de liaisons carbone-hétéroatome pour assembler des sous unités facilement accessibles.

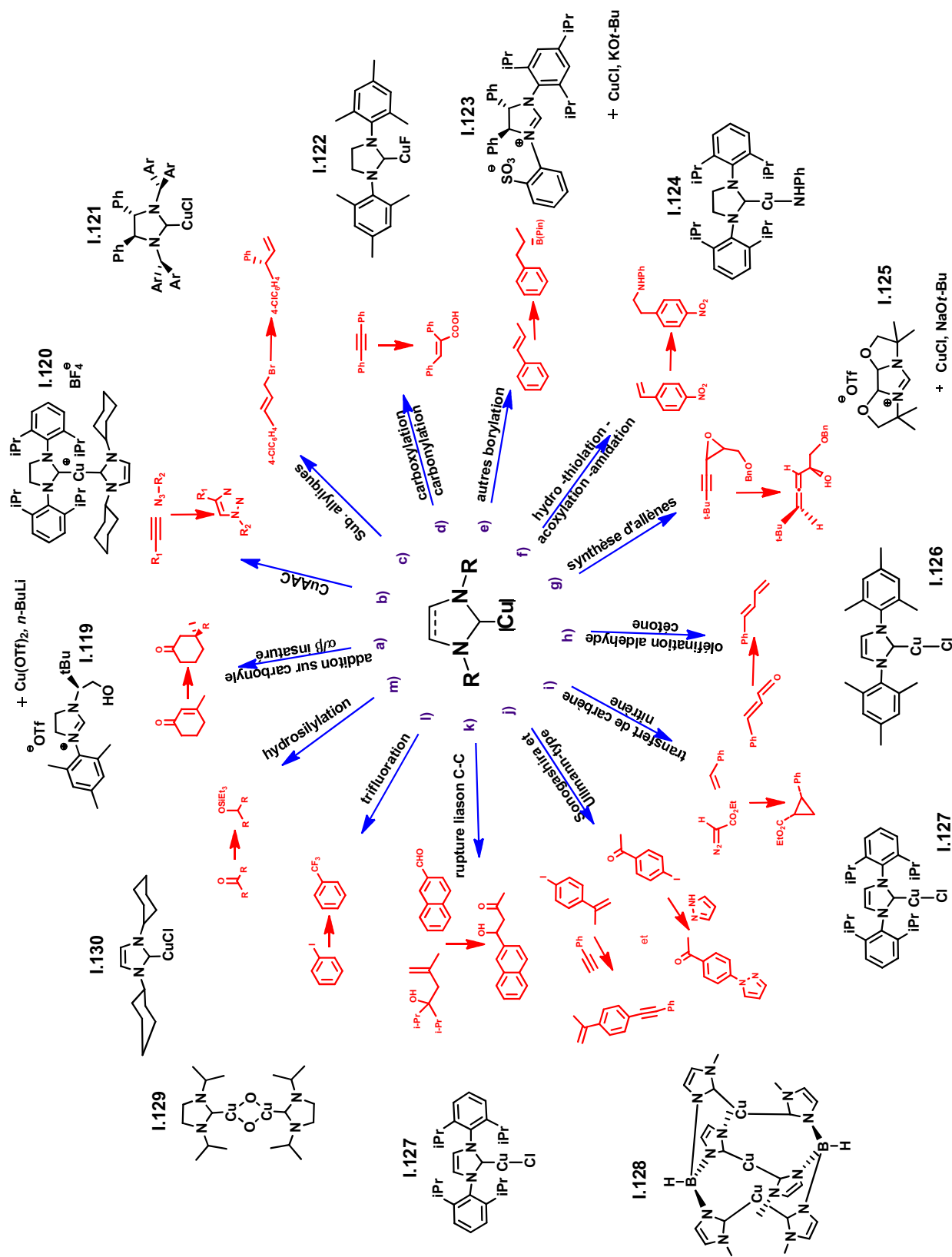


Figure I. 47 : catégories de réactions pouvant être catalysées par un Cu-NHC⁹⁶

Critères

Ces réactions chimiques doivent respecter plusieurs critères, pour être considérées comme « click », d'après Sharpless. Elles doivent être modulaires, pouvoir être appliquées à une large gamme de substrats, fournir les produits avec des rendements élevés, générer un produit unique ou uniquement des sous-produits non toxiques qui pourront être éliminés facilement (par exemple sans utiliser la purification chromatographique) et enfin être stéréospécifiques. Finalement, la réaction doit être très favorable thermodynamiquement ($\Delta G^\circ < -20 \text{ kCal.mol}^{-1}$).

Il est important de garder en mémoire que « la chimie click » est un concept fondé sur des critères expérimentaux et non une réaction ou une famille de réactions. Plusieurs réactions peuvent répondre à ces critères et certains types de réactions répondent plus fréquemment à ces critères. Nous citerons : l'ouverture de cycles tendus par un nucléophile (obtenus après oxydation d'une liaison insaturé : époxydes, aziridines...), les réactions sur les carbonyles non énolisables (formation d'urées, d'oxymes ou d'hydrazones...), les additions sur une liaison multiple (addition oxydante comme les époxydations, addition de Michael...) et enfin les réactions de cycloaddition comme les réactions de Diels-Alder ou les cycloadditions 1,3-dipolaires de Huisgen.

Bien que réalisée pour la 1^{ère} fois en 1902 par Dimroth⁹⁷, la cycloaddition [3+2] azoture-alcyne n'a été expliquée que dans les années 60.⁹⁸ Cette réaction se déroule sous activation thermique et fournit un mélange (habituellement proche de l'équimolarité) d'hétérocycles 1,2,3-*1H*-triazoles (que nous noterons dorénavant simplement « triazole » pour alléger la notation) disubstitués en 1,4-, **I.131** et 1,5-, **I.132**. En plus de l'approche catalysée au cuivre qui sera détaillée ici, il est important de noter que cette réaction peut être également promue par la tension de cycle⁹⁹ ou catalysée par le ruthénium(II)¹⁰⁰ (ce qui donne une régiospécificité opposée à celle obtenue avec le cuivre (**I.132**, Figure I.48).

La CuAAC

En 2002, Meldal et Sharpless rapportent indépendamment qu'en présence de cuivre(I), jouant le rôle de catalyseur, cette cycloaddition [3+2] est suffisamment accélérée (jusqu'à 10^7) pour être réalisée à température ambiante. En présence de cuivre(I), elle est également parfaitement régio-sélective puisqu'elle ne fournit que le triazole disubstitué en 1,4- (**I.131**, Figure I.18).¹⁰¹ Ce dernier cas est considéré par Sharpless comme « la crème de la crème » des réactions répondant aux critères de la chimie click.⁹⁵

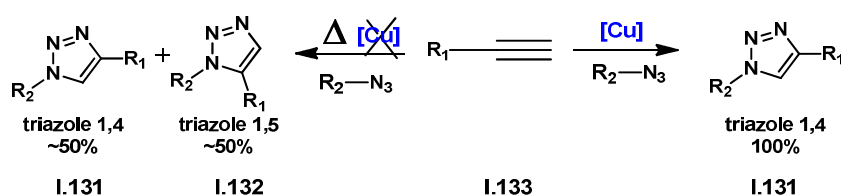


Figure I. 48 : réaction thermique d'Huisgen (gauche) et CuAAC (à droite)

Depuis cette découverte, les chimistes utilisent souvent cette réaction pour plusieurs raisons :

- L'introduction des fonctions alcyne (réaction de Corey-Fuchs, couplage de Sonogashira) et azoture (*via* des ions diazonium aromatiques ou par le déplacement d'halogénures d'alkyle avec l'azoture de sodium...) est bien documentée et facile à mettre en œuvre.
- Les fonctions azotures et alcynes sont absentes des composés naturels, ce qui rend leur cycloaddition chimiosélective aux autres fonctions présentes (ces fonctions sont capables de réagir uniquement avec une autre fonction, et ce en présence d'autres groupements fonctionnels réactifs). Ce sont des groupements inertes dans des conditions biologiques, et même en présence de dipolarophiles.
- La CuAAC, conformément aux critères de la chimie click, ne nécessite aucun groupe protecteur. Elle est réalisable dans une grande gamme de solvants et avec des temps de réactions habituellement courts. Elle donne le plus souvent des rendements quantitatifs et ne requière généralement aucune purification chromatographique : les produits formés sont isolés par de simples filtrations ou extractions.

Il est important de souligner que, malgré le fait que certaines réactions de CuAAC ne répondent pas aux critères de « chimie click » décrits par Sharpless, ce type de réaction est un progrès majeur dans des domaines divers. Dans la chimie des protéines, par exemple, la synthèse supportée est fastidieuse pour des peptides de plus de 20 acides aminés.¹⁰² La réaction de CuAAC est une méthode de choix pour coupler des oligopeptides et est réalisée en milieu dilué et avec une charge en catalyseur élevé (la plupart du temps). Cependant l'accès à des peptides (ou même des protéines) de synthèse constitue un enjeu très important (voir partie V.1).

Les protocoles décrits par Meldal^{101c} et Sharpless^{101b} utilisent deux types de conditions distinctes. Les premières conditions, décrites par Meldal, requéraient deux équivalents d'iodure de cuivre en présence de 50 équivalents de *N,N*-diisopropyléthylamine (DIPEA, base

de Hünig) jouant le rôle de base, afin de générer comme espèce active, un acétylure de cuivre(I).

La publication de Finn et Sharpless, décrit quant à elle l'utilisation de sulfate de cuivre (1 mol%), réduit *in situ* par de l'acide ascorbique (10 mol%). Les auteurs ont affirmé qu'il est essentiel que le degré d'oxydation +I du cuivre soit maintenu tout au long de la réaction.

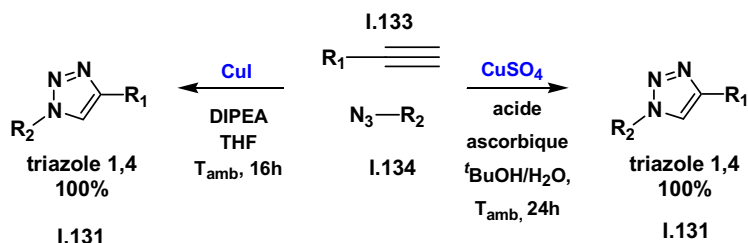


Figure I. 49: système catalytique de Meldal (gauche) et de Sharpless (droite)

Deux ans plus tard, la même équipe publie un ensemble de ligands stabilisant le cuivre(I) et accélérant de la réaction, ce qui permet d'utiliser des taux de cuivre et de réducteurs plus faibles.¹⁰³ Le chef de file, le TBTA **I.135** (*tris*-(benzyltriazolylmethyl) amine, obtenu lui-même par CuAAC, est composé d'une amine tertiaire portant trois triazoles (Figure I.50).¹⁰³ Son efficacité réside dans sa flexibilité, son caractère basique et l'encombrement stérique autour de l'azote central (la liaison entre l'azote central et le cuivre est relativement longue, et on peut donc considérer ce ligand comme étant essentiellement tricoordinant vis-à-vis du cuivre(I)). Il s'ensuit une accélération de la catalyse grâce à la densité électronique supplémentaire fournie au métal. Le ligand **I.136** dérivé de la bathophénanthroline, décrit en 2005 par Finn, présente des caractéristiques similaires au TBTA (encombrement, basicité, accélération) et permet une meilleure solubilité du complexe catalytique, facilitant ainsi les réactions de bioconjugaison en milieu aqueux.¹⁰⁴ Cependant l'espèce catalytique formée en présence du ligand dérivé de la bathophénanthroline est instable à l'air et nécessite donc de travailler en conditions anaérobies. En 2010 l'équipe de Finn a publié un article sur un nouveau ligand **I.137**, le THPTA,¹⁰⁵ qui, en plus d'être soluble dans les milieux aqueux, est suffisamment stabilisant pour réaliser les réactions de CuAAC en présence d'oxygène.

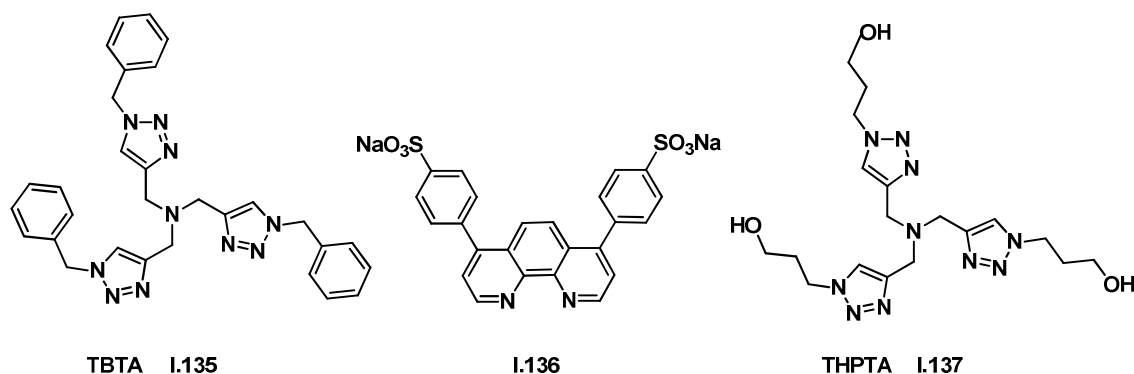


Figure I. 50 : Ligands stabilisant le cuivre(I) développés par Sharpless (gauche) et par Finn (droite)

Applications

Les applications de la cycloaddition azoture-alcyne sont vastes puisqu'elle est utilisée aussi bien pour la conjugaison de biomolécules, pour la recherche de nouveaux médicaments (création de bibliothèques de molécules pour l'identification de touches, c'est-à-dire de molécules actives) ou encore en chimie supramoléculaire et des matériaux (dendrimères, polymères, fonctionnalisation de nano-objets et de surfaces...). Le cas de la bioconjugaison ou du marquage/étiquetage de biomolécules se situe à l'interface de la chimie et de la biologie. On pourra ainsi modifier des protéines, des acides nucléiques, y incorporer des fluorophores, des ligands ou des radio-isotopes. Enfin l'hétérocycle triazole est considéré comme bioisostère de liaison peptidique (orientations similaires des substituants, compatibilité des moments dipolaires) ce qui permet d'accéder à des structurations de peptides et de protéines similaires aux produits naturels.¹⁰⁶

Limitations

L'efficacité de la CuAAC a été mise en évidence dans de nombreux cas mais il faut néanmoins noter quelques limitations dues à l'utilisation de cuivre, de la base et, éventuellement, du ligand.

a) Les fortes teneurs en cuivre et en base, par exemple celles rapportées dans la publication de Meldal,^{101c} conduisent à la formation de produits secondaires : bis-triazoles, 5-hydroxytriazoles ou diynes par couplages de Glaser.¹⁰⁷

b) L'instabilité intrinsèque du cuivre(I) en présence de dioxygène constitue aussi une limitation pour la modification de substrats biologiques sensibles. La présence de cuivre(II), introduit directement ou formé par oxydation du cuivre(I), peut conduire à une chélation des substrats et des produits.¹⁰⁸ Le problème n'est que modérément pallié par l'ajout d'un excès de réducteur qui peut, après oxydation, réagir avec certaines chaînes latérales de protéine par exemple. Les processus redox impliquant le cuivre sont susceptibles de générer des espèces

réactives oxygénées et on peut aisément imaginer que les substrats biologiques sensibles puissent être dégradés en présence de telles espèces.

Enfin, une autre restriction notable est rencontrée dans le cas des alcynes internes. En effet, mise à part de très rares exemples,¹⁰⁹ les conditions catalytiques dérivées de celles de Meldal et de Sharpless ne sont applicables qu'aux alcynes vrais **I.133**, car, d'après le mécanisme traditionnellement admis, il est nécessaire de former un complexe σ acétylure-cuivre(I) dans la première étape catalytique.

De nouveaux systèmes sont donc nécessaires pour pallier à ces limitations : par exemple une nouvelle espèce qui permettrait d'effectuer une CuAAC avec un taux de cuivre faible, sans formation de cuivre (II), grâce à laquelle tous les types d'alcynes, même internes, pourraient réagir et surtout sans aucunes précautions particulières (oxygène, eau...).

V. Synthèse des carbènes de cuivre

En plus d'être parfaitement appropriés pour les réactions de CuAAC (bonne stabilisation redox de l'état +I), les carbènes *N*-hétérocycliques de cuivre(I) s'avèrent être des complexes relativement faciles à synthétiser. Plusieurs stratégies existent quant à leurs synthèses, ces différentes méthodes seront listées dans la suite de cette partie.

Via un carbène masqué ou carbène libre

[Cu(SiMes)₂]OTf est le premier complexe Cu-NHC, il a été décrit par Arduengo en 1993.⁶⁸ C'est un complexe homoleptique cationique formé par l'addition de SiMes sur le triflate de cuivre(I), la synthèse du carbène libre avait été décrite l'année précédente par la même équipe.¹⁶

Un adduit CO₂-NHCI.140 aussi appelé carbène « masqué » a également été décrit pour la synthèse de Cu-NHC en 2012 par Olszewskiet *al.*¹¹⁰ Cette méthode permet une libération contrôlée du carbène dans des conditions neutres (sous un léger chauffage, seul du CO₂ est formé). Elle permet ainsi de s'affranchir de l'utilisation de bases fortes, évitant d'éventuelles réactions parasites. L'adduit zwitterionique est stable à l'air et est donc stockable. Bien que Olsewski et al. aient généré leur adduit *via* le carbène libre (ce qui réduit fortement la simplicité et la généralité de leur synthèse), cet adduit est facilement accessible à partir du sel d'azolium commercial ensuite réagissant avec l'ion hydrogénocarbonate HCO₃⁻, base conjuguée de l'acide carbonique, dans le méthanol.¹¹¹

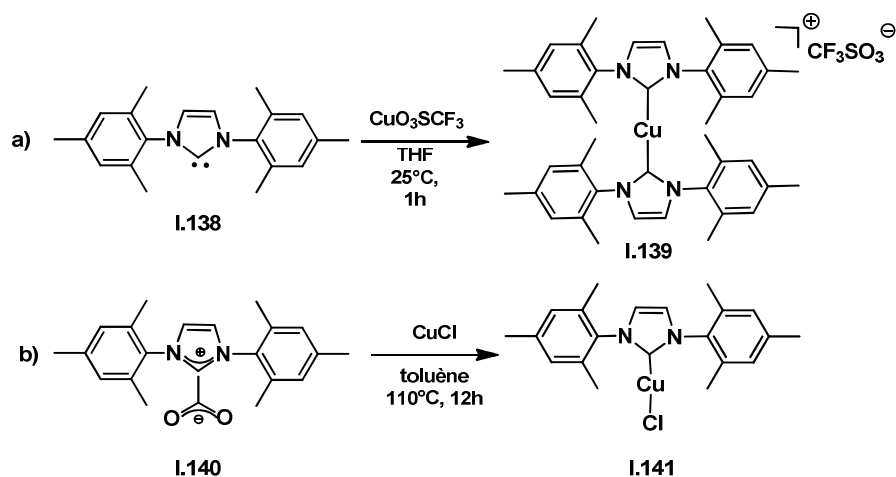


Figure I. 51 : synthèse de Cu-NHC via un carbène libre ou un carbène masqué

Néanmoins, la réactivité des carbènes libres en solution impose des conditions anhydres et une atmosphère inerte.

Electrosynthèse

Une méthode mise au point par Willans en 2012 permet la synthèse de Cu-NHC par voie électrochimique.¹¹² Les sels d'azolium sont dissous dans l'acétonitrile, utilisés comme électrolyte entre des plaques de cuivre servant d'anode sacrificielle et de cathode. Tandis qu'à l'anode le cuivre est oxydé en Cu(I) et forme le complexe soluble $[\text{Cu}(\text{MeCN})_4]^+$, les imidazoliums sont quant à eux réduits en carbènes libres à la cathode. La formation du complexe a donc lieu en solution où les deux espèces forment soit les complexes cationiques homoleptiques soit les complexes neutres hétéroleptiques. La nature du complexe formé dépend de l'anion: un anion coordinant conduisant à un complexe hétéroleptique, un anion non-coordinant à un complexe homoleptique. Cette technique permet l'accès à une grande gamme de complexes Cu-NHC avec des rendements modestes à bons. Puisque la méthode ne nécessite pas de base, un exemple particulièrement intéressant a été décrit par les auteurs : la synthèse d'un complexe à partir d'un imidazolium fonctionnalisé avec un groupement déprotonable. Cependant, en raison de la libération transitoire d'un carbène libre, des conditions anhydres et anoxiques sont requises.

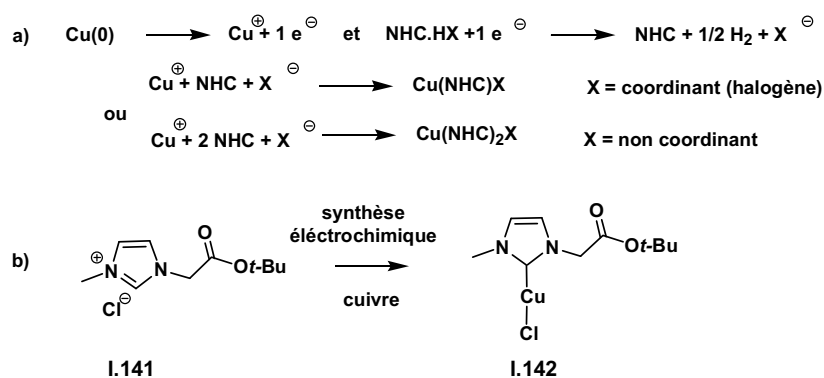


Figure I. 52 : a) équations mises en jeu lors de l'électrosynthèse

b) Synthèse électrochimique de I.142

Par métallation *one-pot* d'un sel d'azolium

La réaction *one-pot* d'un sel d'imidazoli(ni)um **I.143** avec une base forte en présence d'un sel de cuivre(I) permet également l'accès aux Cu-NHC **I.144**. Plusieurs méthodes ont été développées qui peuvent être classées en quatre catégories. La plus répandue, consiste à déprotoner *in situ* un précurseur par une base forte en présence d'un sel de cuivre(I).^{90, 113}

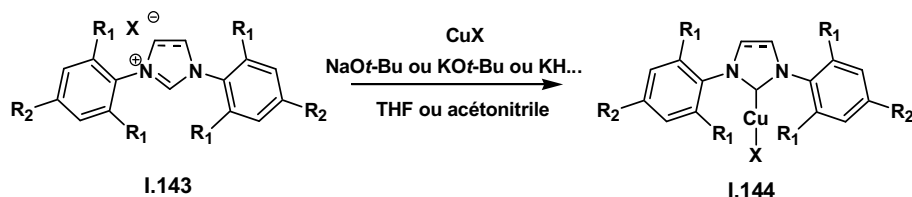


Figure I. 53: synthèse de complexes Cu-NHC par métallation directe

Danopoulos rapporte l'utilisation d'oxyde de cuivre pour la synthèse de Cu-NHC chélatants²⁹ **I.146** portant des pyridines. Comme lors de l'utilisation d'oxyde d'argent, le Cu_2O joue à la fois le rôle de base et de source de cuivre(I) lors de la métallation directe d'un imidazolium **I.145** fonctionnalisé avec un bras pyridine. En 2010, l'équipe de Cazin étend cette stratégie de métallation aux NHC monodentes ((S)IMes, (S)IPr...) **I.147** réalisant cette fois la réaction dans le toluène ou dans l'eau. Dans les deux cas, la réaction est réalisée à reflux pendant 24h (Figure I.54).¹¹⁴

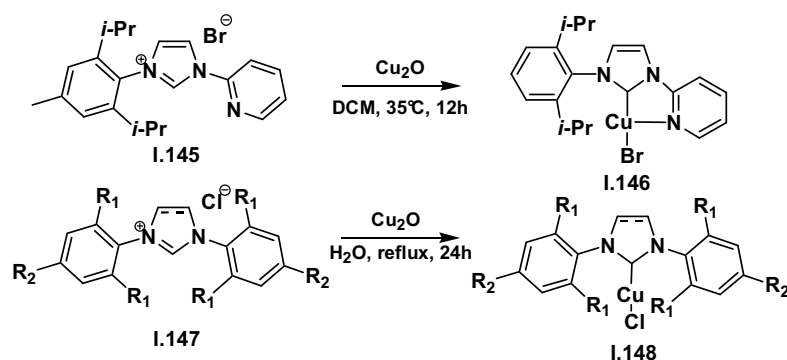


Figure I. 54 : synthèse de complexes Cu-NHC par l'oxyde de cuivre. Haut : exemple de NHC chélatant de Danopoulos. Bas : métallation selon Cazin et al.

Une autre méthode de métallation a été décrite par notre équipe utilisant une base moins forte, l'ammoniaque (cette méthode sera décrite dans la partie II.2) permettant d'accéder aux espèces **I.150**, **I.152** et **I.155**.¹¹⁵

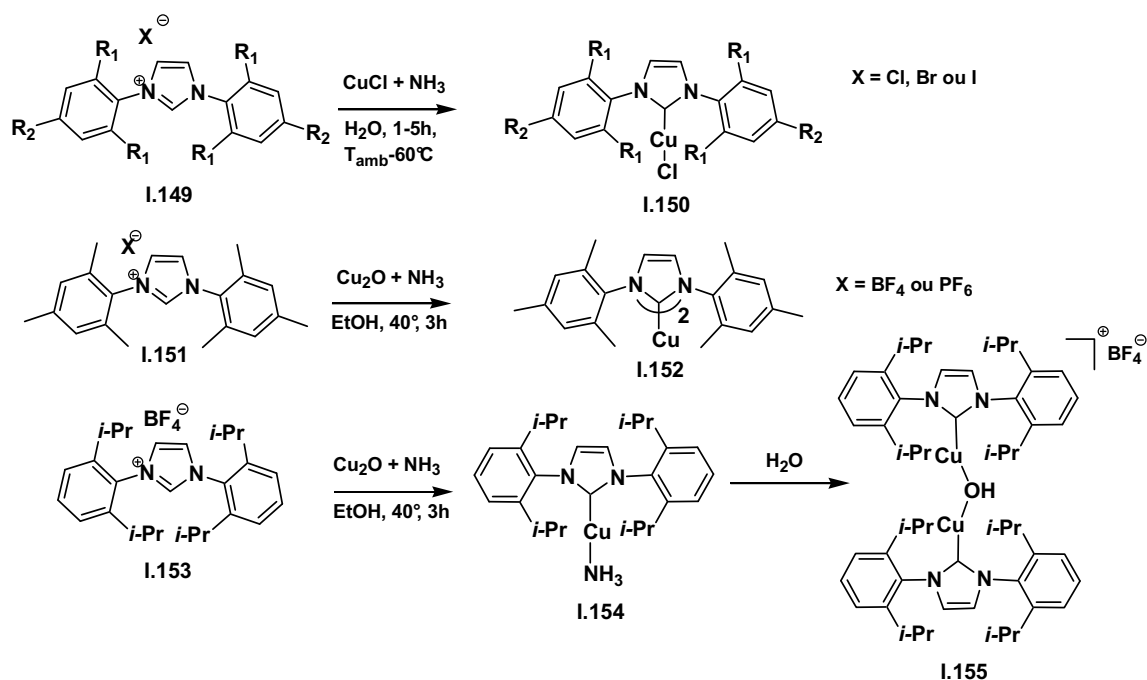


Figure I. 55: Synthèse Cu-NHC par la méthode à l'ammoniaque

Une dernière méthode a été développée en 2013 et permet d'accéder au Cu-NHCl **I.156**, avec de bons rendements, à l'aide d'une base faible, le carbonate de potassium.¹¹⁶ Cette méthode de synthèse a été proposée par l'équipe de Cazin et fonctionne dans des conditions douces (60°C) dans l'acétone et le produit est isolé par simple filtration sur silice suivi d'une recristallisation. Les auteurs ont également fait réagir le NHC.HCl avec CuX en absence de

base et ont observé la formation de sels $[\text{NHC.H}][\text{CuXCl}]$ montrant ainsi la nécessité d'une déprotonation par la base.

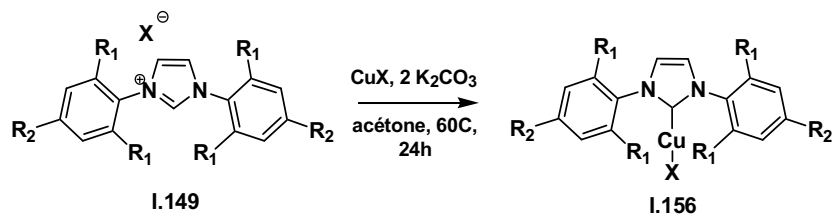


Figure I. 56 : Synthèse Cu-NHC par la méthode au carbonate

Par transmétallation depuis les complexes Ag-NHC

La méthode de transmétallation de Lin à partir des carbènes d'argent, décrite en 1998, a été une révolution dans la chimie des métallos-NHC.⁴⁶ Lin publie la synthèse de Cu-NHC I.156 via la formation d'un complexe Ag-NHC I.157, obtenu par la seule action de l'oxyde d'argent, celui-ci jouant à la fois le rôle de base et de source de métal. Dès lors, de nombreux métallos-NHC sont obtenus par cette méthode ou le Ag-NHC joue le rôle de donneur de carbène.⁷² D'autres sels d'argent sont également efficaces comme le carbonate (Ag_2CO_3) ou l'acétate (AgOAc). Le solvant aussi peut être changé: dans la publication le dichlorométhane avait été choisi comme solvant, il s'avère que la métallation et la transmétallation sont également réalisables dans le méthanol entre autres, la nature du solvant (plus ou moins polaires) pouvant permettre d'accéder à différents produits (homoleptique ou hétéroleptique, par exemple).⁷²

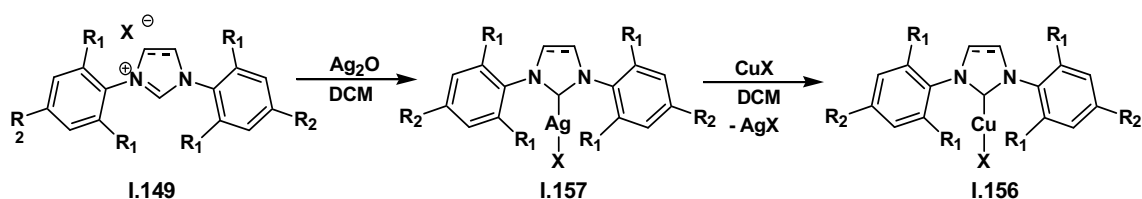


Figure I. 57: synthèse de Cu-NHC par transmétallation

La grande efficacité de cette méthode l'a rendue très populaire puisqu'elle donne accès à de nombreux complexes métalliques avec de bons rendements. Cependant, quelques limitations existent : une étape supplémentaire pour obtenir le précurseur argenté, échange d'halogène dans le cas de l'utilisation de dichlorométhane comme solvant,⁷³ la génération d'une quantité stœchiométrique d'un sous-produit inorganique difficilement valorisable (AgX dans la Figure 58).

VI. Etudes mécanistiques de la CuAAC

Pour concevoir judicieusement un catalyseur, l'étude du mécanisme réactionnel impliqué lors de la catalyse est incontournable. Beaucoup d'hypothèses et de travaux ont été proposés par différentes équipes quant à l'élucidation du mécanisme réel du/des centres cuivres impliqués lors de la CuAAC. Des études mécanistiques ont révélé que la réaction de CuAAC passe par un mécanisme par étapes impliquant des espèces cuivre(I)-acétylure, cuivre(I)-triazolure et, pour l'étape cinétiquement déterminante un complexe binucléaire de cuivre(I).

La formation de l'espèce cuivre(I)-triazolure en fin de réaction a été prouvée par Straub *et al.* en 2006¹¹⁷ : ces auteurs utilisent un carbène *N*-heterocyclique de cuivre portant un alcyne (**I.158**) qu'ils mettent en réaction avec un azoture encombré, **I.159**. Cette réaction réalisée dans des conditions douces mène à la formation du complexe heteroleptique **I.160**, composé des ligands NHC et triazolure. Ce complexe **I.160** est capable de catalyser, bien que lentement, la réaction du phénylacétylène avec l'azoture encombré **I.159** pour mener à **I.162**, la forme protonée du ligand.

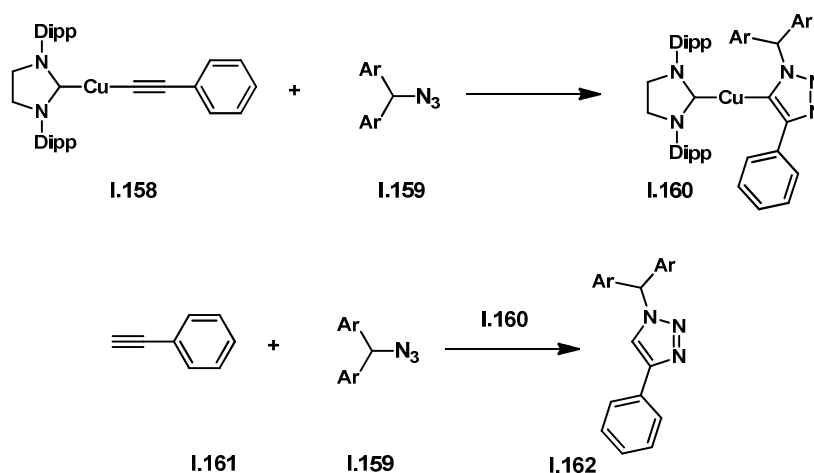


Figure I. 58 : Etude de formation de complexe Cu^I-triazolure

Par conséquent, il a été proposé qu'une espèce binucléaire de cuivre ne soit peut-être pas requise pour des réactions de CuAAC catalysées par des Cu-NHCs. Cette hypothèse n'est pas inattendue puisque les Cu-NHC sont connus pour catalyser les réactions d'alcynes internes, des 1-iodo- et des 1-métalloalcynes¹¹⁸ suggérant fortement un mécanisme impliquant la participation d'un complexe- π **I.166** en tant qu'intermédiaire. Dans le cas des 1-iodo alcynes, Díez-González *et al.*¹¹⁹ ont publié très récemment une étude DFT conduisant à deux mécanismes différents pouvant entrer en compétition : soit par la formation d'un métallacycle **I.163** incluant un cuivre(III) par addition oxydante, soit par l'activation de l'iodoalcyne par

une coordination π **I.165**. Ces deux mécanismes ne font intervenir qu'un seul centre métallique (Figure I.59).

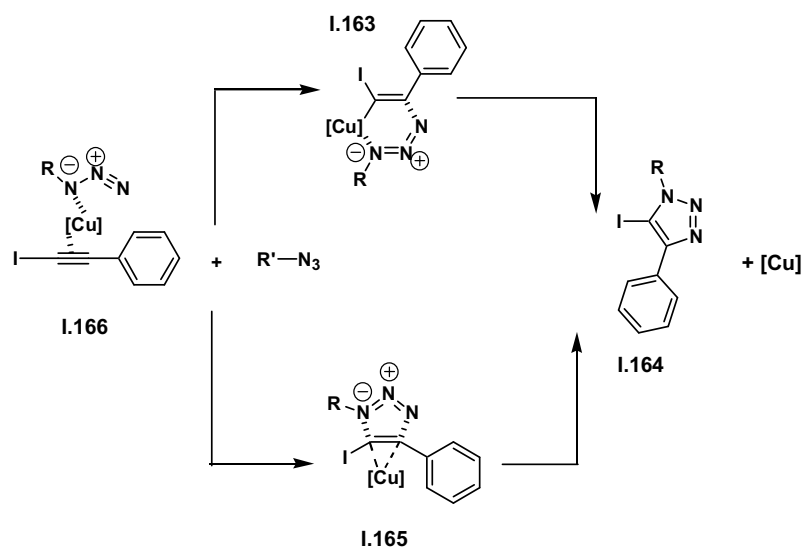


Figure I. 59: Proposition du mécanisme de CuAAC des iodo-alcyne

Concernant les alcynes terminaux, Fokin a rapporté récemment que ces réactions étudiées procèdent de la façon suivante:¹²⁰ en premier la formation d'un complexe π , rendant le proton de l'alcyne plus acide et facilitant la formation d'une espèce dinucléaire σ -Cu-acétylure (Figure I.62). L'arrivée de l'azoture organique sur l'atome de cuivre déclenche la cyclo-addition conduisant à l'intermédiaire Cu-triazolure.¹²¹ Une étude calorimétrique montre que la réaction du complexe $[\text{Cu}(\text{SiPr})(4\text{-tert-butylphénylacétylure})]$ **I.167** avec de l'azoture de benzyle **I.168** est fortement accélérée (20 minutes pour attendre un avancement quasi complet) par l'introduction d'une source externe de cuivre(I) ($[\text{Cu}(\text{PPh}_3)]$, Br, $[\text{Cu}(\text{PPh}_3)]$, NO_3 , $[\text{Cu}(\text{TTA})]$, I) alors qu'en l'absence de ce cuivre externe la réaction reste calorimétriquement silencieuse. Ce résultat rappelle celui de Straub abordé précédemment, mais Fokin a démontré ici la forte accélération apportée le cuivre ajouté (la réaction similaire rapportée par Straub mais sans cuivre externe, conduit au produit **I.169** après 12h).

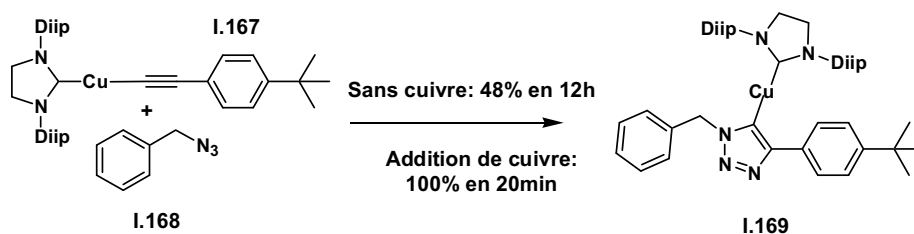


Figure I. 60: Effet d'une source extérieure de cuivre(I)

De plus, lorsque les auteurs ont utilisé l'isotope ^{63}Cu du cuivre, ils observent l'enrichissement du complexe de cuivre hétéroleptique résultant.

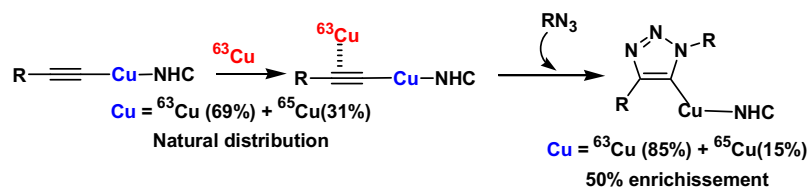


Figure I. 61 : Etude de l'enrichissement isotopique du cuivre

Ceci indique qu'un échange du ligand et métal Cu-NHC à lieu entre les deux centres métalliques et que celui-ci est plus rapide que la fermeture du cycle. Il a donc été suggéré que chaque cuivre(I) a un rôle défini, le premier formant le complexe σ cuivre-acétylure tandis que le cuivre exogène est impliqué dans un complexe π faiblement lié. La formation réversible d'une liaison entre l'azoture de benzyle et l'espèce dinucléaire mixte σ - π conduit à la réaction de cyclisation.¹²⁰

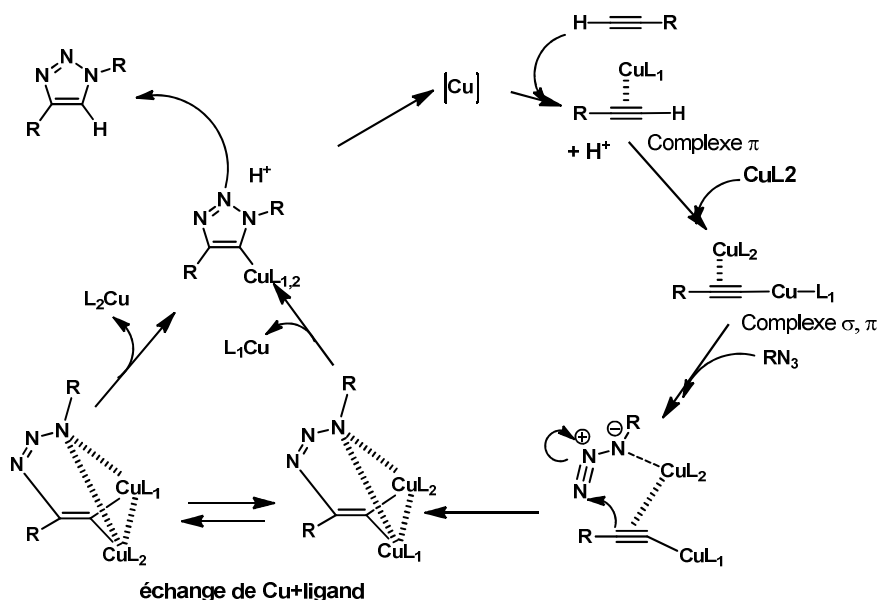


Figure I. 62 : Proposition du mécanisme réactionnel de catalyse CuAAC à deux centres cuivre

VII. Complexe Cu-NHC avec des ligands monodentes

i. Hétéroleptiques

Les premiers catalyseurs Cu-NHC pour la cycloaddition azoture-alcyne ont vu le jour en 2006 avec les travaux du groupe de Nolan.^{118c} Ces carbènes *N*-hétérocyclique de cuivre(I) s'avèrent être d'excellents catalyseurs permettant de travailler à des taux relativement faibles en catalyseurs (0,8 mol-%) et surtout, sans introduire de réducteurs sacrificiels. Lors de leurs études, les auteurs comparent l'activité de plusieurs complexes hétéroleptiques neutres [Cu(IPr)Cl], [Cu(IMes)Cl], [Cu(SIMes)Cl], [Cu(SIMes)Br], ainsi que le simple sel CuBr en tant que blanc. [Cu(SIMes)Br]**I.170** est le composé le plus actif lorsque la réaction est

effectuée en dispersion aqueuse (« on water ») ou sans solvant, avec une charge de catalyseur de 5mol-%. La méthode permet de générer des 1,4-triazoles variés avec d'excellents rendements et est compatible avec la génération des azotures *in situ* (par substitution d'un halogénure d'alkyle ou de benzyle par l'ion d'azoture).

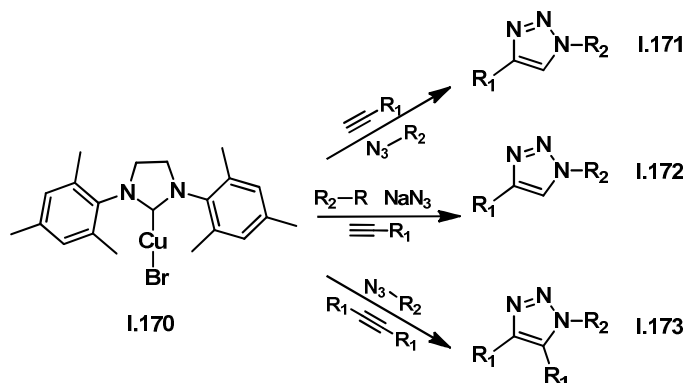


Figure I. 63: Catalyseurs Cu-NHC développés par Nolan

En plus des alcynes terminaux, leur méthode s'applique à l'hex-3-yne. Ils ont proposé également un mécanisme pouvant expliquer la formation du triazole avec un alcyne interne, sachant qu'un complexe σ ne peut pas être formé dans ce cas. Les données structurales (allongement de la triple liaison et déviation de l'angle linéaire de l'alcyne d'environ 15°) et spectroscopiques (fréquence de la bande d'élongation de l'alcyne cyclométallé $\sim 150\text{cm}^{-1}$ par rapport l'alcyne seul) mettent en évidence la forte contribution de la rétrodonation de la liaison Cu-alcyne.

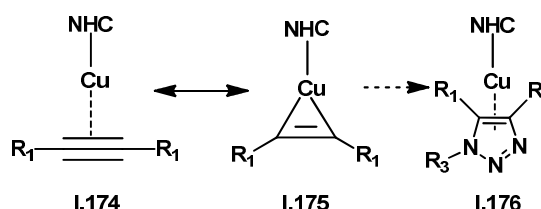


Figure I. 64: mécanisme proposé pour la CuAAC d'alcynes interne

Par la suite, la même équipe rapporte un criblage de 19 catalyseurs de cuivre $[\text{Cu}(\text{NHC})\text{X}]$ (NHC= (S)IPr, ItBu, (S)IMes, IAd ou ICy et X= Cl, Br, I) ; les réactions se déroulant sans solvant.¹²² En moins de 2 heures, douze de ces complexes ont permis d'accéder aux triazoles avec des rendements supérieurs à 99%. Les trois systèmes suivants $[\text{Cu}(\text{ICy})\text{Cl}]$, $[\text{Cu}(\text{IAd})\text{Br}]$ et $[\text{Cu}(\text{IAd})\text{I}]$ ne nécessitent que 10 minutes pour transformer la totalité du substrat. En travaillant à une charge catalytique de 0,25 mol-% $[\text{Cu}(\text{IAd})\text{I}]$ qui a permis l'obtention du produit de manière quantitative, ce catalyseur étant toujours efficace à un taux

de 0,05 mol% en seulement 3 heures. Au final, une tendance globale quant à l'efficacité des systèmes peut être décrite par : $I > Br > Cl$.

D'autres travaux de la même équipe décrivent $[Cu(SIPr)Cl]$ **I.177** comme catalyseur latent pour la CuAAC.¹²³ Le catalyseur est dit latent lorsqu'il ne fonctionne qu'après un stimulus externe. Dans ce cas une activation à la fois thermique et par addition d'eau a été étudiée. A température ambiante et dans le DMSO, **I.177** (qui s'était avéré être le moins actif des espèces testé lors de l'étude précédente) ne conduit à aucun produit après une semaine. Cependant lorsque la température est élevée à 60°C et lorsque de l'eau est ajoutée au milieu les substrats sont effectivement « clickés » formant **I.178** avec un rendement de 99%. L'eau, contrairement au DMSO, aide au déplacement du chlorure et libère ainsi la sphère de coordination du cuivre pour que la catalyse puisse débuter.

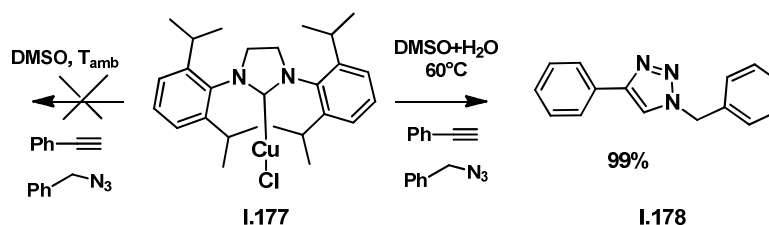


Figure I. 65: catalyseur latent

ii. Homoleptiques

Les complexes homoleptiques de formule $[Cu(NHC)_2]Y$ ($Y = PF_6$ ou BF_4) ont également été testé en CuAAC.¹²⁴ En 2008, l'équipe de Nolan a publié une étude sur ces systèmes catalytiques ioniques utilisés à très faible charge catalytique (de 2 mol% à 40 ppm). Un premier criblage a été réalisé avec une charge catalytique de 2mol%, à température ambiante dans des conditions « on water » et a montré que $[Cu(ICy)_2]I$ **I.179** est le meilleur système (taux d'avancement de 99% en 1h30). En l'absence de solvant, les auteurs rapportent un taux d'avancement de 81% en 4 heures, à 50°C avec une charge catalytique de 40 ppm ce qui conduit à un *turn-over number* (TON) de 20250 et à une fréquence de *turn-over* (TOF) de $5000h^{-1}$. L'étude du mécanisme a également été décrite dans cette publication. Les auteurs ont fait réagir des quantités stœchiométriques d'alcyne et de catalyseur et ont observé en RMN du proton la formation du complexe NHC-Cu-acétylure **I.180** ainsi que le sel d'imidazolium **I.181**. Les auteurs ont proposé alors qu'un des deux NHC joue le rôle de base pour déprotoner l'alcyne et former un complexe σ .

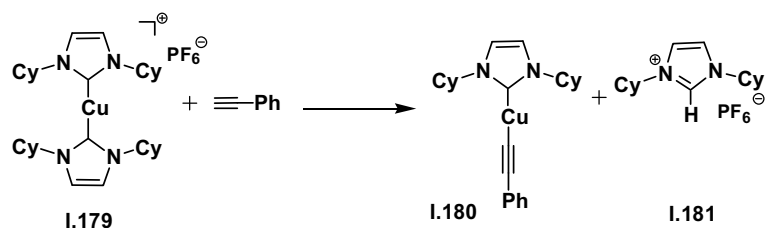


Figure I. 66: formation de l'espèce Cu-acétylure pour la CuAAC avec le complexe $[Cu(ICy)_2]^+$

En 2012 l'équipe de Cazin a publié la synthèse de complexes hétéroleptiques ioniques portant deux ligands NHC différents **I.182**, ou un ligand NHC et un ligand phosphine **I.185**.^{96b} En condition sans solvant, ces complexes homoleptiques ioniques, à une charge catalytique de 0.5 mol-% et à température ambiante, catalysent la cycloaddition de l'azoture d'heptane et du phénylacétylène **I.161** avec un avancement quantitatif. Grâce à la présence de deux ligands NHC distincts, l'étude a permis de déterminer lequel de ces ligands joue le rôle de base et lequel reste complexé au métal lors de la formation du complexe σ . Le résultat de la réaction entre $[Cu(IPr)(ICy)]BF_4$ **I.182** ou $[Cu(IPr)(P^tBu_3)]PF_6$ **I.185** avec un équivalent de phénylacétylène conduit au déplacement du ligand le plus basique (Figure I.67). Selon les auteurs, ceci est contre-intuitif car on aurait pu s'attendre au résultat inverse : le ligand ICy (connu pour être un plus fortement σ -donneur et donc pour lier plus fortement le centre métallique que IPr) devrait rester lié au cuivre.¹²⁵

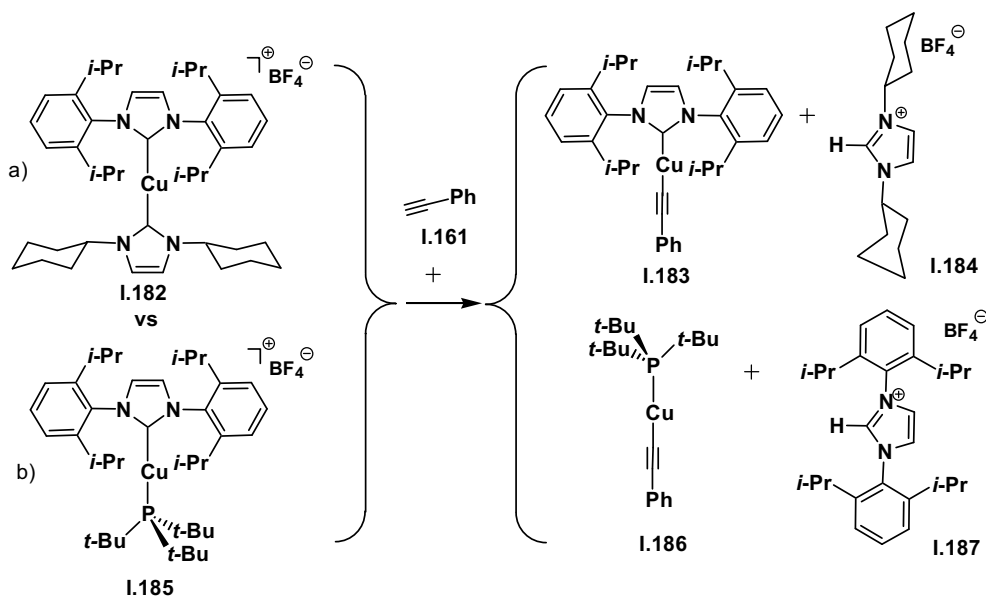


Figure I. 67 : Etude de la basicité de ligands NHC et phosphine par Cazin

Enfin, l'équipe de Huynh met aussi en évidence que la flexibilité est un facteur important dans les réactions de CuAAC comme dans la plupart des réactions catalytiques. Le complexe NHC $[Cu(IPr)(BnImi)]$ (BnImi : 1,3-dibenzyl-imidazolin-2-ylidène), qui est le plus

efficace, possède plusieurs degrés de liberté de par ses deux liaisons simples en libres rotation consécutives (étoiles violettes) ce qui le rend plus stériquement compatible aux différents substrats.¹²⁶

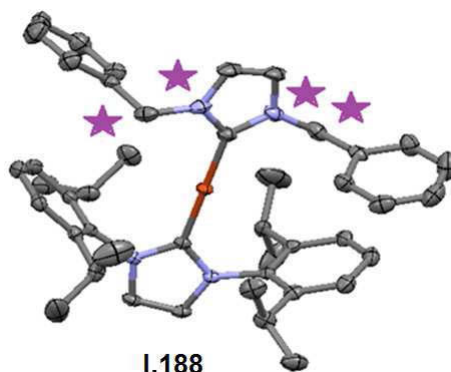


Figure I. 68: Importance de la flexibilité. Les étoiles représentent les libres rotations possibles

Une stratégie consistant à introduire deux ligands NHC, ayant un rôle défini lors de la catalyse, dans un complexe mononucléaire de cuivre(I) est judicieuse puisqu'elle permet de pouvoir optimiser séparément ces deux composantes.

iii. Le PECu effect

L'équipe de Gautier a étudié, en 2009, l'effet de l'ajout de divers ligands azotés parmi lesquels de la 1,10-phénanthroline sur $[\text{Cu}(\text{IPr})\text{Br}]$.¹²⁷ De nombreuses phénanthrolines sont connues pour former des complexes de couleur rouge avec le cuivre(I), ces complexes $[\text{Cu}(\text{Phen})_2]^+$ ayant une bonne stabilité en milieu aqueux ($K_1 \approx 10^{5.8}$ et $K_2 \approx 10^{5.3}$).¹²⁸ En additionnant de la phénanthroline sur des Cu-NHC, on observe une couleur similaire et, remarque importante pour la catalyse, les complexes obtenus se solubilisent dans des solvants hydro-alcooliques, contrairement aux complexes de départ. Les produits obtenus présentent en RMN du proton un élargissement des signaux, allant jusqu'à la coalescence, indiquant une vitesse d'échange du même ordre de grandeur que la fréquence RMN. Une étude spectroscopique UV-Vis utilisant la bande de transfert de charge du cuivre(I) vers le ligand phénanthroline ($d \rightarrow \pi$) à 450nm a permis de déterminer la valeur de la constante d'équilibre. Une constante d'affinité $K = 250 \text{ M}^{-1}$, faible comparativement à K_2 de $[\text{Cu}(\text{phen})_2]^+$ a été déterminée. Enfin il a été mis en évidence une corrélation entre l'encombrement stérique autour du métal, mesuré par le $\%V_{bur}$ et la constante d'affinité.¹²⁹

Le complexe rouge **I.190** $[\text{Cu}(\text{Phen})(\text{SIMes})\text{Cl}]$ peut être cristallisé et sa structure a été déterminée par diffraction des rayons X. Ce complexe présente un atome de cuivre

tétraédrique, contrairement à **I.189** [CuSIMesCl] où le cuivre est linéaire, et on notera une élongation de la liaison Cu-Cl de 30%.¹³⁰

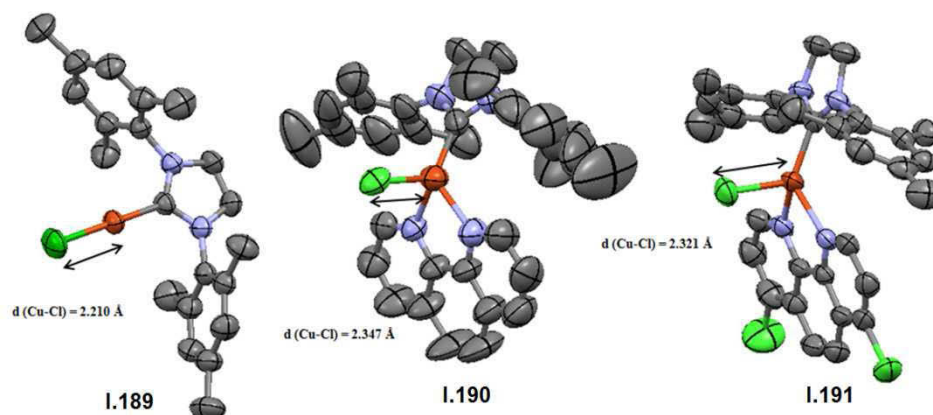


Figure I. 69 : comparaison des distances Cu-Cl de trois complexes Cu-NHC

Ce complexe s'oxyde très lentement en solution (quelques jours) ainsi qu'à l'état solide lorsqu'il n'est pas cristallisé (quelques semaines). Par contre, sous forme de cristaux il est stable pendant plusieurs années. Il a été montré que l'activité de [Cu(SIMes)Cl] est fortement augmentée en présence d'une quantité équimolaire du phénanthroline, cette activité surpassant celle observée avec le système TBTA/CuSO₄/acide ascorbique dans les conditions de l'expérience. Par la suite, une étude portant les 4 ligands NHC SIMes, IMes, SIPr et IPr ainsi que sur 19 additifs (ligands azotés bidentes : phénanthroline et bipyridine, ou monodentes : pyridine) a permis de sélectionner le SIMes et la 4,7-dichloro-1,10-phénanthroline comme ligands optimaux pour la catalyse, complexe **I.191**.¹³¹ La présence de deux atomes électronégatifs de chlore sur la phénanthroline abaisse la densité électronique du ligand, donc sa capacité à fournir des électrons au cuivre, ce qui a pour effet de rendre le cuivre(I) moins susceptible à l'oxydation en solution. En effet, on n'observe pas de décomposition en solutions de ce complexe durant le temps de la réaction. Il est stockable à l'état solide pendant plusieurs années à l'air libre sous forme de poudre non cristallisée. La structure du complexe [Cu(NHC)(Cl₂Phen)Cl] a également été résolue par diffraction des rayons X et montre une similarité quasi-parfaite avec son homologue non halogéné.¹³² Ce catalyseur permet d'atteindre des vitesses de réactions similaires au précédent.

iv. Complexes binucléaires

En 2012 l'équipe de Strauba synthétise un complexe carbénique de cuivre binucléaire μ -acétato **V.192** avec un ligand ditopique bis-NHC (Figure I.70). La synthèse du sel d'azolium précurseur bis-1,2,4-triazolium a lieu en 3 étapes à partir du 1,2-dibromoéthane.¹³³ Comme la réaction fait intervenir un intermédiaire à deux centres métalliques dans l'étape

cinétiquement limitante, la proximité de deux atomes de cuivre(I) portés par le ligand ditopique est supposée apporter un gain entropique très favorable à la réaction. Cet effet bénéfique sera donc très important dans des conditions de hautes dilutions en catalyseur.

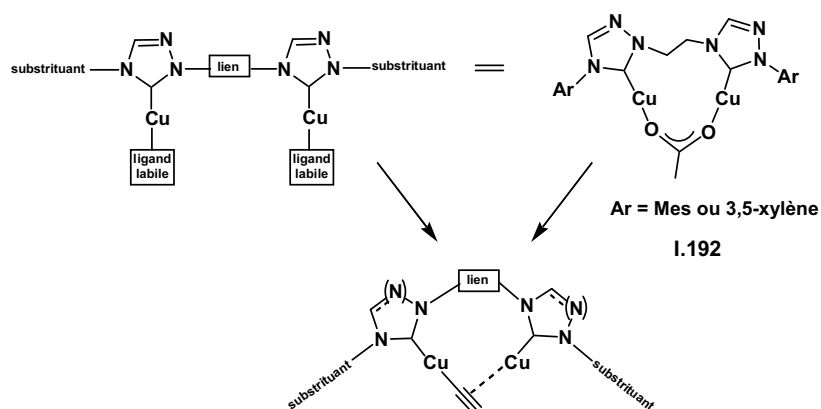


Figure I. 70 : Complexe dinucléaire décrit par Straub

Testés en catalyse, ces deux nouveaux complexes se révèlent être particulièrement performants. Le suivi en cinétique homogène de la réaction entre le phénylacétylène et l'azoture de benzyle a été réalisé pour les deux complexes dinucléaires ainsi que pour $[\text{Cu}(\text{ICy})_2](\text{PF}_6)$ et CuOAc dans les mêmes conditions. Les conditions homogènes de la réaction sont très différentes de la suspension aqueuse pour laquelle $[\text{Cu}(\text{ICy})_2](\text{PF}_6)$ s'est avéré très performant (voir plus haut). La Figure I.71 montre très clairement que les deux catalyseurs bimétalliques surpassent de loin les systèmes ne possédant qu'un seul cuivre : le temps de demi-réaction des réactions catalytiques entreprises avec les complexes bimétalliques de Straub est d'environ 15 minutes alors que dans cet intervalle de temps $[\text{Cu}(\text{ICy})_2](\text{PF}_6)$ n'atteint que 3% d'avancement (l'acétate de cuivre ne peut pas être comparé aux catalyseurs impliqués dans l'étude puisqu'il s'agit dans ce cas d'un catalyseur hétérogène).

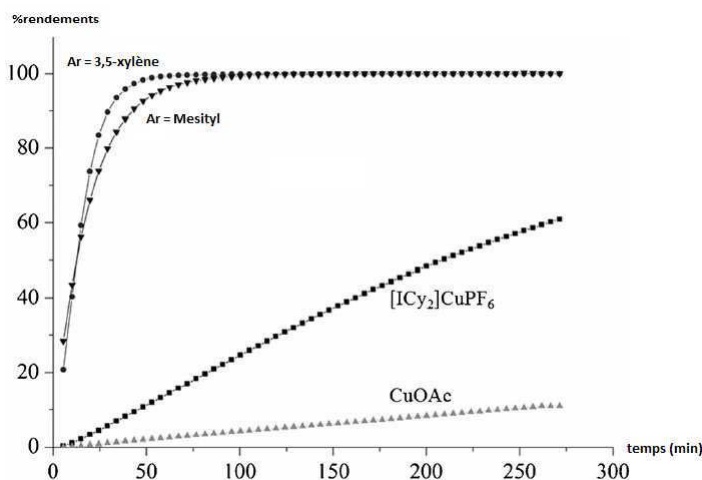


Figure I. 71 : suivi cinétique de la CuAAC entre l'azoture de benzyle et phénylacétylène à 23°C. 0.5 mol% pour **V.192** et 1 mol% pour $[Cu(ICy)_2](PF_6)$. L'acétate de cuivre est introduit via une solution saturée dans dichlorométhane pour travailler en conditions homogène

v. Complexes fonctionnalisés

Les exemples abordés précédemment montrent que, si de très bonnes conditions en dispersion aqueuse ou sans solvant ont pu être trouvées, la réalisation de la CuAAC en conditions homogènes est également envisageable comme un processus efficace avec des complexes carbéniques de cuivre(I). Or, toute une gamme de substrats azoture et alcyne, en particulier des composés d'intérêt biologique est soluble dans l'eau. Comme abordé dans l'introduction, l'interface chimie-biologie est un des grands champs d'application de la CuAAC. Il existe donc un intérêt à la préparation de complexes carbéniques modifiés alliant la stabilité du degré d'oxydation +I et une solubilité aqueuse suffisante pour les applications catalytiques. Ces complexes peuvent être considérés comme des analogues fonctionnalisés des complexes hydrophobes parents.¹³⁴

Des groupements ammoniums permettant d'augmenter fortement la solubilité des complexes en milieux aqueux ont été introduits sur des complexes analogues de $[Cu(SIPr)X]$ ($X=Cl, Br, I$)¹³⁵ et $[Cu(SIMes)X]$ ($X=I$)¹³⁶. Il s'agit d'une des modifications classiques des structures des ligands pour la catalyse organométallique en milieu aqueux.¹³⁷ En 2011, l'équipe de Wang a obtenu des catalyseurs modifiés par des groupements ammonium¹³⁵ **I.193**, par l'intermédiaire de composés dichlorés **I.194** obtenus par une procédure décrite en 2009 par l'équipe de Plenio.¹³⁸ Si $[Cu(SIPr)X]$ a été décrit comme latent en CuAAC (aucune activité en milieu organique sans induction par l'eau et la chaleur),¹²³ l'introduction de groupements hydrosolubilisants permet ici, logiquement des réactions sans latence dans l'eau à température ambiante.



Figure I. 72 : Rétrosynthèse du complexe Cu-NHC hydrosoluble décrit par Wang

Les auteurs ont observé une décroissance de l'efficacité en fonction de la nature de l'halogène ($\text{Cl} > \text{I} \gg \text{Br}$) et des substituants de l'ammonium (éthyle > *tert*-butyle). Les auteurs ont justifié cette dernière tendance par la plus forte solubilité due aux chaînes éthyle comparées à celle des groupements *tert*-butyle plus hydrophobes. Cependant, la tendance observée pour les halogènes reste à être élucidée. Le catalyseur hydrosoluble a été testé dans l'eau avec une charge catalytique comprise entre 0.5 et 5 mol-% pour la cycloaddition de l'azoture de benzyle (formé *insitu*) et du phénylacétylène à température ambiante. Globalement, **I.193** pour $[\text{Cu}(\text{SiPr})\text{Cl}-\text{N}^+\text{Et}_3]$ est décrit comme le complexe le plus efficace de cette série permettant d'accéder à des rendements de 98%.

La même année l'équipe de Gautier a fonctionnalisé avec des groupements dérivés de la choline un dérivé de SIMes.¹³⁶ **I.195** a été obtenu lui-même par CuAAC grâce à l'introduction préalable d'un azoture en position 4 des groupements aromatiques **I.196**. Les auteurs ont pu obtenir le catalyseur sur une échelle de plusieurs grammes et sans aucune purification chromatographique. Ce complexe a été étudié pour la conjugaison d'acides aminés et de peptides (voir Partie V.1.b)

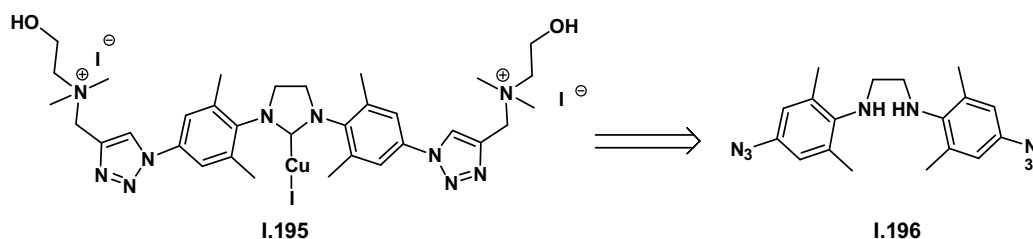


Figure I. 73: Rétrosynthèse du complexe Cu-NHC hydrosoluble décrit par Gautier

Les premiers exemples décrits concernent la cycloaddition de l'azidotyrosine avec l'alcool propargylique.

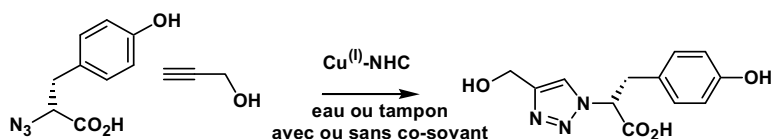


Figure I. 74 : CuAAC avec l'azido-tyrosine et de l'alcool propargylique

vi. Catalyseurs supportés

L'hétérogénéisation de complexes à activité catalytique sur divers types de support est une stratégie permettant idéalement de combiner les avantages des catalyses homogènes (hauts TON et TOF design facile de nouveaux catalyseurs par la modulation du ligand) et hétérogène (résistance à des conditions dures et facilité de séparation et de recyclage du catalyseur en fin de réaction).¹³⁹

Les NHC étant des ligands largement utilisés en catalyse, l'immobilisation de leurs complexes dérivés sur divers supports est bien connue.¹⁴⁰ Pour l'application spécifique de la catalyse CuAAC, les premiers systèmes ont été décrits en 2013 par l'équipe de Díez-González.⁴³ Ces auteurs ont rapporté l'activité catalytique de $[\text{Cu}(\text{IAd})\text{I}]$ supporté sur trois sortes de nanoparticules : flocons de silice, nanoparticules de silice, et nanoparticules de ferrite superparamagnétiques à coquille de silice. Les catalyseurs immobilisés sur ces différents supports ont été testés d'une part pour leur efficacité (charge catalytique et réactivité) et d'autre part vis-à-vis de leur recyclabilité. Il s'avère que seul le catalyseur **I.197** supporté sur nanobille de silice à cœur magnétique permet sa réutilisation jusqu'à 9 fois. Ceci est dû à la technique de séparation du catalyseur : le caractère superparamagnétique du nano-objet permet ici une séparation rapide et facile par décantation magnétique avec un aimant (les aimants permanents NdFeB facilement accessibles commercialement sont parfaitement adaptés pour cette séparation). Il est important de relever que les systèmes sont facilement redispersables en effet, de par la taille nanométrique des cœurs de ferrite, bien que ces derniers soient fortement attirés par l'aimant, ils ne s'aimantent pas (ce qui correspondrait au comportement de ferromagnétique de la ferrite non nanoparticulaire). En revanche, pour les autres types de nanoparticules, l'isolement du catalyseur par centrifugation apparaît comme délétaire

Les résultats en catalyse montrent que ce système supporté est aussi efficace que le complexe seul à la même concentration en cuivre.

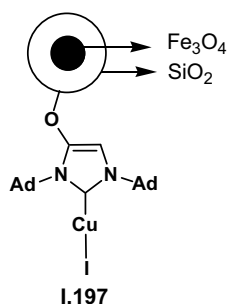


Figure I. 75 : $[\text{Cu}(\text{IAd})\text{I}]$ supporté sur bille de silice avec cœur magnétique

vii. Complexes Cu^I-NHC avec noyaux 1,2,3-triazol-5-ylidène

En 2011, Fukuzawa a été le premier à rapporter la synthèse et l'évaluation en catalyse CuAAC des carbènes de cuivre(I) dérivés du motif 1,2,3-triazol-5-ylidène,¹⁴¹ obtenu lui-même par une réaction CuAAC (suivie d'une alkylation par le sel de Meerwein). Comme on l'a vu plus haut dans ce chapitre, ces espèces sont appelés carbènes mésoioniques car il n'est pas possible d'écrire leurs formes mésomères sans charge formelle. Etant donné que le carbène n'est entouré que d'un seul atome d'azote, l'effet inductif attracteur des substituants est moindre et le carbène est plus riche en électrons (plus fortement σ -donneur que les NHC classiques).²⁴

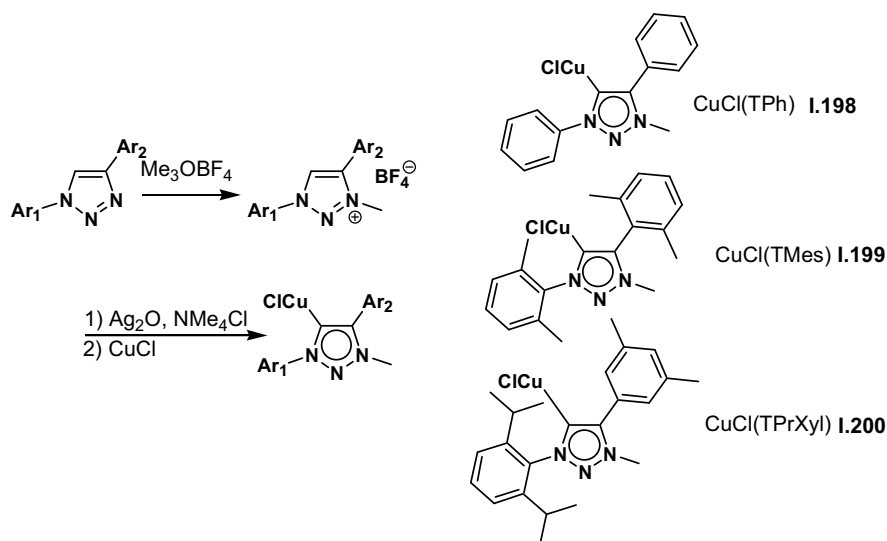


Figure I. 76 : Complexes Cu-MIC décrits par Fukuzawa

Les carbènes de cuivre(I) correspondants ont été obtenus par transmetallation des précurseurs argentés, ils sont stables à l'air et la structure du complexe $[\text{CuCl}(\text{TPrXyl})]$ a été résolue par diffraction des rayons X. Dans des conditions sans solvants, les trois complexes **I.198**, **I.199** et **I.200** présentent une activité catalytique supérieure à celle de $[\text{CuCl}(\text{IMes})]$ et peuvent également être utilisés en solution (*tert*-BuOH/ H_2O : 1/1 ou H_2O) mais dans ce cas, les réactions sont bien plus lentes.

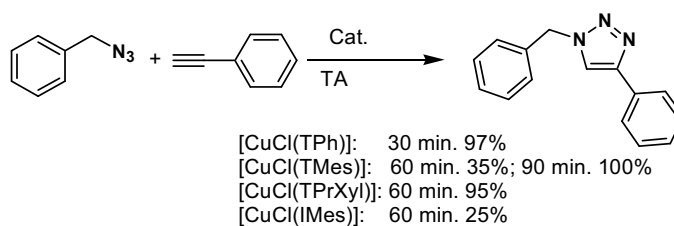


Figure I. 77 : comparaison des activités de Cu-NHC décrits par Fukuzawa

Le complexe le plus efficace est [CuCl(TPh)] et sa charge catalytique peut être réduite à 0.5 mol-%. Le fait que le catalyseur le plus efficace soit le moins encombré suggère que, dans cette série, les facteurs stériques sont plus importants que les facteurs électroniques pour la réaction CuAAC. La réaction tolère des alcynes encombrés, riches ou pauvres en électrons ainsi que divers types de fonctions portées par ceux-ci. Enfin, des cycloadditions ont pu être réalisées entre des alcynes et azotures très encombrés ce qui est impossible dans les mêmes conditions avec les méthodes classiques (*tert*-BuOH/eau, 100 mol % CuSO₄/ascorbate de sodium ou CuI/ base de Hünig).¹⁴¹

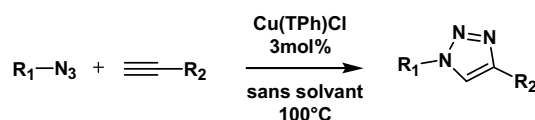


Tableau 2 : CuAAC entre des alcynes et azoture encombrés

R1	R2	temps	rendement
		18h	63%
		5.5h	65%
		45min	69%
		30min	71%

Néanmoins, il est important de noter ici que les complexes **I.198**, **I.199** et **I.200** possèdent une activité assez similaire à celle rapportée pour le couple CuCl/oxyde mesoionique **I.201**.¹⁴² Comme il existe une possibilité que le couple CuCl/oxyde soit obtenu en cours de réaction CuAAC, une catalyse par un complexe portant un oxyde plutôt que par qu'un carbène ne peut être exclue.¹⁴³

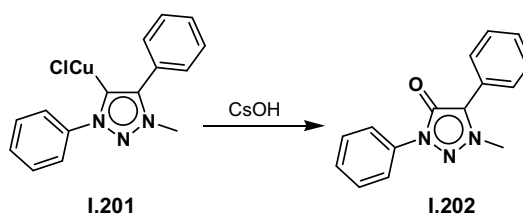


Figure I. 78 : Oxydation d'un complexe Cu-NHC triazole

Une étude similaire a été publiée la même année par Sarkar.¹⁴⁴ Les ligands benzimidazolin-2-ylidène de **I.203** et 1,2,3-triazolium-5-ylène de **I.204** ont montrés les meilleures aptitudes à catalyser les réactions CuAAC aussi bien en condition sans solvant que dans des conditions « *on-water* ».

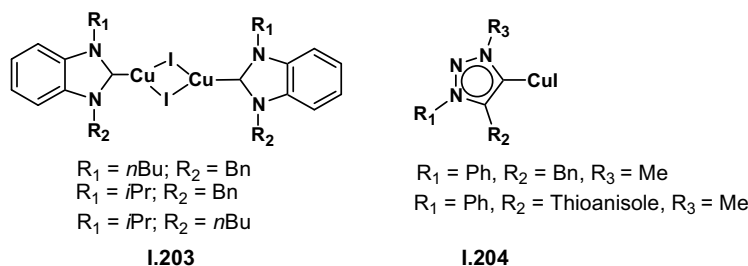


Figure I. 79 : Catalyseurs décrits par Sarkar

Dans des conditions sans solvant, la charge catalytique peut être ramenée à 0,05 mol-% pour des réactions quantitatives en 3 heures. La réaction peut aussi être réalisée en solution (0,25 mol-%) avec de bons rendements après 25 heures. Tout comme le système de Fukuzawa, ces catalyseurs sont capables de réaliser des cycloadditions entre alcynes et azotures fortement encombrés.

La plupart des études précédentes ont été réalisées en condition sans solvant. L'influence d'additifs tels que des phénanthrolines sur les systèmes mésoioniques tels que **I.205** et **I.206** en solution alcooliques a été abordée par Sarkar et Gautier.¹⁴⁵ Comme il a été rapporté précédemment, l'addition de donneurs azotés augmente fortement la réactivité des systèmes. L'addition de 1,10-phénanthroline et de 4,7-dichloro-1,10-phénanthroline permet d'atteindre rapidement de bons taux d'avancement dans un mélange *tert*-butanol/eau

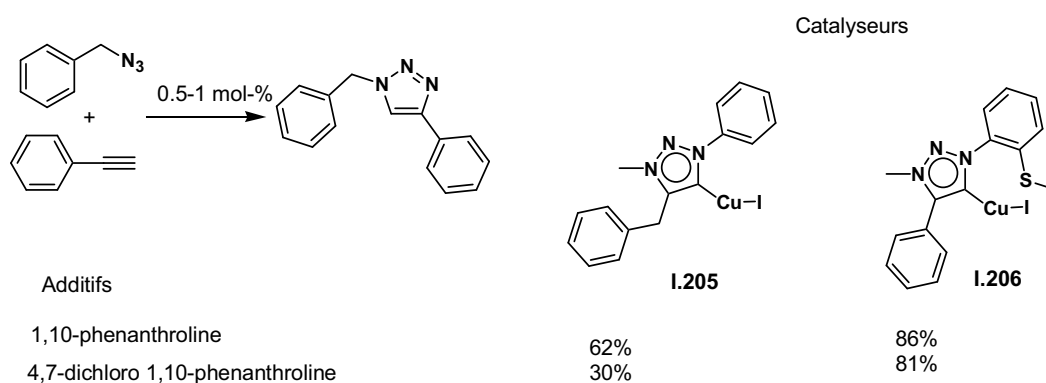


Figure I. 80 : Catalyseurs décrits par Sarkar et Gautier

Une étude RMN en solution a permis d'établir que le système **I.205** + 4,7-dichloro 1,10-phénanthroline est le plus efficace en solution et permet d'atteindre à température ambiante (concentration : 0.5 mol L⁻¹) des avancements quantitatifs en moins de 5 minutes pour une charge catalytique de 0.5 mol-%. Ce système surpasse l'analogue basé sur un

imidazol-2-ylidène **I.191** et même **I.198** rapporté par Fukuzawa. La comparaison des trois systèmes illustre le fait que l'activité accrue est due à des effets électroniques et stériques (TMes est stériquement très similaire à SIMes). En revanche, les précatalyseurs à base de carbènes mésioniques et de phénanthrolines se sont avérés trop facilement oxydables pour qu'ils puissent être isolés et stockés comme **I.191**.

En 2013, Sarkar rapporte la synthèse et l'évaluation de métallo-carbène mesoioniques cationiques **I.207** et neutres.¹⁴⁶ Alors que les composés neutres présentant un ligand iodo tels que **I.208** sont faiblement actifs, les complexes homoleptiques ioniques comme **I.207** présentent quant à eux une très forte activité catalytique.

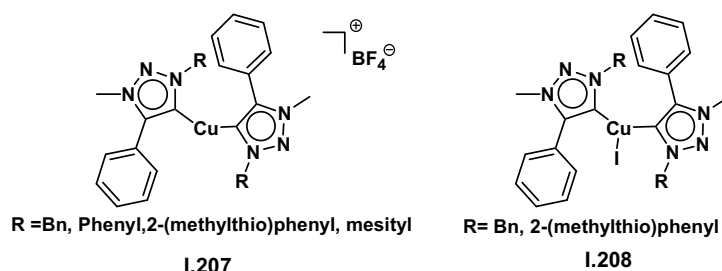


Figure I. 81 : Catalyseurs carbéniques décrits par Sarkar

La charge catalytique dans des conditions sans solvant peut être ramenée à 0,005 mol-% sur des substrats peu encombrés. Les réactions CuAAC peuvent s'appliquer sur une large gamme de substrats, les réactions étant ralenties par les alcynes riches en électron et les azotures appauvris ou encombrés. Néanmoins, dans ces cas l'efficacité catalytique reste bonne et les temps de réaction inférieurs à 48 heures pour un avancement quantitatif.

Références bibliographiques :

1. Dumas, J.; Péligot, E., *Annal. chim. phys.* 1835.
2. Kirmse, W., *Carbene Chemistry*. academic press, london, new york: 1971.
3. Buchner, E.; Curtius, T., Ueber die Einwirkung von Diazoessigäther auf aromatische Kohlenwasserstoffe. *Chem. Ber.* **1885**, 18, 2377-2379.
4. Staudinger, H.; Kupfer, O., Über Reaktionen des Methylens. III. Diazomethan. *Chem. Ber.* **1912**, 45, 501-509.
5. Von E. Doering, W.; Hoffmann, A. K., The Addition of Dichlorocarbene to Olefins. *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, 76, 6162-6165.
6. Breslow, R., Rapid deuterium exchange in hiazolium salts. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, 79, 1762-1763.
7. Tschugajeff, L.; Skanawy-Grigorjewa, M.; Posnjak, A., Über Die Hydrazin-Carbylamin-Komplexe des Platins. *Z. Anorg. Allg. Chem.* **1925**, 148, 37-42.

8. Chinoporos, E., Carbenes. Reactive Intermediates Containing Divalent Carbon. *Chem. Rev.* **1963**, *63*, 235-255.
9. Butler, W. M.; Enemark, J. H.; Parks, J.; Balch, A. L., Chelative addition of hydrazines to coordinated isocyanides. Structure of Chugaev's red salt. *Inorg. Chem.* **1973**, *12*, 451-457.
10. Fischer, E. O.; Maasböl, A., Übergangsmetall-Carben-Komplexe, II. Phenylmethoxycarben- und Methylmethoxycarben-pentacarbonyl-chrom, -molybdän, -wolfram und -cyclopentadienyl-dicarbonyl-mangan. *Chem. Ber.* **1967**, *100*, 2445-2456.
11. Schrock, R. R., First isolable transition metal methylene complex and analogs. Characterization, mode of decomposition, and some simple reactions. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 6577-6578.
12. (a) Wanzlick, H. W., Aspects of Nucleophilic Carbene Chemistry. *Angew. Chem. Int. Ed* **1962**, *1*, 75-80; (b) Öfele, K., 1,3-Dimethyl-4-imidazolinyliiden-(2)-pentacarbonylchrom ein neuer übergangsmetall-carben-komplex. *J. Organomet. Chem* **1968**, *12*, P42-P43; (c) Wanzlick, H. W.; Schönherr, H. J., Direct Synthesis of a Mercury Salt-Carbene Complex. *Angewandte Chemie International Edition in English* **1968**, *7*, 141-142.
13. (a) Lemal, D. M.; Lovald, R. A.; Kawano, K. I., Tetraaminoethylenes. The Question of Dissociation. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 2518-2519; (b) Winberg, H. E.; Carnahan, J. E.; Coffman, D. D.; Brown, M., Tetraaminoethylenes. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 2055-2056.
14. (a) Böhm, V. P. W.; Herrmann, W. A., The "Wanzlick Equilibrium". *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 4036-4038; (b) Denk, M. K.; Hatano, K.; Ma, M., Nucleophilic carbenes and the wanzlick equilibrium: A reinvestigation. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2057-2060.
15. Arduengo III, A. J.; Goerlich, J. R.; Krafczyk, R.; Marshall, W. J., 1,3,4,5-Tetraphenylimidazol-2-ylidene: The Realization of Wanzlick's Dream. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1963-1965.
16. Arduengo, A. J.; Harlow, R. L.; Kline, M., A stable crystalline carbene. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 361-363.
17. Arduengo, A. J.; Dias, H. V. R.; Harlow, R. L.; Kline, M., Electronic stabilization of nucleophilic carbenes. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 5530-5534.
18. De Frémont, P.; Marion, N.; Nolan, S. P., Carbenes: Synthesis, properties, and organometallic chemistry. *Coord. Chem. Rev.* **2009**, *253*, 862-892.
19. (a) Lehmann, J. F.; Urquhart, S. G.; Ennis, L. E.; Hitchcock, A. P.; Hatano, K.; Gupta, S.; Denk, M. K., Core Excitation Spectroscopy of Stable Cyclic Diaminocarbenes, -silylenes, and -germylenes. *Organometallic* **1999**, *18*, 1862-1872; (b) Fevre, M.; Pinaud, J.; Gnanou, Y.; Vignolle, J.; Taton, D., N-Heterocyclic carbenes (NHCs) as organocatalysts and structural components in metal-free polymer synthesis. *Coord. Chem. Rev.* **2013**, *42*, 2142-2172.
20. Magill, A. M.; Cavell, K. J.; Yates, B. F., Basicity of Nucleophilic Carbenes in Aqueous and Nonaqueous Solvents Theoretical Predictions. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 8717-8724.
21. (a) Enders, D.; Balensiefer, T., Nucleophilic Carbenes in Asymmetric Organocatalysis. *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 534-541; (b) Marion, N.; Díez-González, S.; Nolan, S. P., N-Heterocyclic Carbenes as Organocatalysts. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 2988-3000.
22. Breslow, R., On the Mechanism of Thiamine Action. IV.1 Evidence from Studies on Model Systems. *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 3719-3726.
23. Meyer, D. N.; Piotr Ficner, Ralf Tittmann, Kai, Observation of a stable carbene at the active site of a thiamin enzyme. *Nat. Chem. Biol.* **2013**, *9*, 488.
24. Guisado-Barrios, G.; Bouffard, J.; Donnadiou, B.; Bertrand, G., Crystalline 1H-1,2,3-Triazol-5-ylidenes: New Stable Mesoionic Carbenes (MICs). *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 4759-4762.
25. (a) Crabtree, R. H., Abnormal, mesoionic and remote N-heterocyclic carbene complexes. *Coord. Chem. Rev.* **2013**, *257*, 755-766; (b) Krüger, A.; Albrecht, M., Abnormal N-heterocyclic Carbenes: More than Just Exceptionally Strong Donor Ligands. *Aust. J. Chem.* **2011**, *64*, 1113-1117; (c) Martin, D.; Canac, Y.; Lavallo, V.; Bertrand, G., Comparative Reactivity of Different Types of Stable Cyclic and Acyclic Mono- and Di-Amino Carbenes with Simple Organic Substrates. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**; (d) Canac, Y.; Soleilhavoup, M.; Conejero, S.; Bertrand, G., Stable non-N-heterocyclic carbenes (non-NHC): recent progress. *J. Organomet. Chem.* **2004**, *689*, 3857-3865.
26. Jacobsen, H.; Correa, A.; Poater, A.; Costabile, C.; Cavallo, L., Understanding the M(NHC) (NHC = N-heterocyclic carbene) bond. *Coord. Chem. Rev.* **2009**, *253*, 687-703.
27. Hu, X.; Tang, Y.; Gantzel, P.; Meyer, K., Silver Complexes of a Novel Tripodal N-Heterocyclic Carbene Ligand: Evidence for Significant Metal-Carbene π -Interaction. *Organometallic* **2003**, *22*, 612-614.
28. (a) Braun, M.; Frank, W.; Reiss, G. J.; Ganter, C., An N-Heterocyclic Carbene Ligand with an Oxalamide Backbone. *Organometallics* **2010**, *29*, 4418-4420; (b) Khramov, D. M.; Lynch, V. M.; Bielawski, C. W., N-Heterocyclic Carbene-Transition Metal Complexes: Spectroscopic and Crystallographic Analyses of π -Back-bonding Interactions. *Organometallic* **2007**, *26*, 6042-6049.

29. Tulloch, A. A. D.; Danopoulos, A. A.; Kleinhenz, S.; Light, M. E.; Hursthouse, M. B.; Eastham, G., Structural Diversity in Pyridine-N-Functionalized Carbene Copper(I) Complexes. *Organometallic* **2001**, *20*, 2027-2031.
30. Comas-Vives, A.; Harvey, J. N., How Important Is Backbonding in Metal Complexes Containing N-Heterocyclic Carbenes? Structural and NBO Analysis. *Eur. J. Inorg. Chem* **2011**, *2011*, 5025-5035.
31. (a) Cardin, D. J.; Cetinkaya, B.; Lappert, M. F.; Manojlovic-Muir, L.; Muir, K. W., An electron-rich olefin as a source of co-ordinated carbene; synthesis of trans-PtCl₂[C(NPhCH₂)₂]PEt₃. *Chem. Commun.* **1971**, 400-401; (b) Díez-González, S.; Nolan, S. P., Stereoelectronic parameters associated with N-heterocyclic carbene (NHC) ligands: A quest for understanding. *Coord. Chem. Rev.* **2007**, *251*, 874-883.
32. Díez Gonzalès, S., *N-Heterocyclic Carbenes From Laboratory Curiosities to Efficient Synthetic Tools*. RSC: **2011**.
33. (a) Budagumpi, S.; Haque, R. A.; Salman, A. W., Stereochemical and structural characteristics of single- and double-site Pd(II)-N-heterocyclic carbene complexes: Promising catalysts in organic syntheses ranging from CC coupling to olefin polymerizations. *Coord. Chem. Rev.* **2012**, *256*, 1787-1830; (b) Valente, C.; Çalimsiz, S.; Hoi, K. H.; Mallik, D.; Sayah, M.; Organ, M. G., The Development of Bulky Palladium NHC Complexes for the Most-Challenging Cross-Coupling Reactions. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 3314-3332; (c) Fortman, G. C.; Nolan, S. P., N-Heterocyclic carbene (NHC) ligands and palladium in homogeneous cross-coupling catalysis: a perfect union. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 5151-5169.
34. Hadei, N.; Kantchev, E. A. B.; O'Brien, C. J.; Organ, M. G., The First Negishi Cross-Coupling Reaction of Two Alkyl Centers Utilizing a Pd-N-Heterocyclic Carbene (NHC) Catalyst†. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3805-3807.
35. (a) Huang, J.; Stevens, E. D.; Nolan, S. P.; Petersen, J. L., Olefin Metathesis-Active Ruthenium Complexes Bearing a Nucleophilic Carbene Ligand. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 2674-2678; (b) Scholl, M.; Ding, S.; Lee, C. W.; Grubbs, R. H., Synthesis and Activity of a New Generation of Ruthenium-Based Olefin Metathesis Catalysts Coordinated with 1,3-Dimesityl-4,5-dihydroimidazol-2-ylidene Ligands. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 953-956; (c) Johansson, C. C. C.; Colacot, T. J., Metal-Catalyzed α -Arylation of Carbonyl and Related Molecules: Novel Trends in C-C Bond Formation by C-H Bond Functionalization. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 676-707.
36. (a) Hamad, F. B.; Sun, T.; Xiao, S.; Verpoort, F., Olefin metathesis ruthenium catalysts bearing unsymmetrical heterocyclic carbenes. *Coord. Chem. Rev.* **2013**, *257*, 2274-2292; (b) Samojłowicz, C.; Bieniek, M.; Grela, K., Ruthenium-Based Olefin Metathesis Catalysts Bearing N-Heterocyclic Carbene Ligands. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 3708-3742.
37. Lappert, M. F.; Maskell, R. K., Homogeneous catalysis: VIII. Carbene-transition-metal complexes as hydrosilylation catalysts. *J. Organomet. Chem.* **1984**, *264*, 217-228.
38. (a) Prades, A.; Corberán, R.; Poyatos, M.; Peris, E., [IrCl₂Cp*(NHC)] Complexes as Highly Versatile Efficient Catalysts for the Cross-Coupling of Alcohols and Amines. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 11474-11479; (b) Bartoszewicz, A.; Marcos, R.; Sahoo, S.; Inge, A. K.; Zou, X.; Martín-Matute, B., A Highly Active Bifunctional Iridium Complex with an Alcohol/Alkoxide-Tethered N-Heterocyclic Carbene for Alkylation of Amines with Alcohols. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 14510-14519; (c) Guillena, G.; Ramón, D. J.; Yus, M., Alcohols as Electrophiles in C-C Bond-Forming Reactions: The Hydrogen Autotransfer Process. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 2358-2364; (d) Riener, K.; Haslinger, S.; Raba, A.; Högerl, M. P.; Cokoja, M.; Herrmann, W. A.; Kühn, F. E., Chemistry of Iron N-Heterocyclic Carbene Complexes: Syntheses, Structures, Reactivities, and Catalytic Applications. *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 5215-5272.
39. (a) Budagumpi, S.; Endud, S., Group XII Metal-N-Heterocyclic Carbene Complexes: Synthesis, Structural Diversity, Intramolecular Interactions, and Applications. *Organometallics* **2013**, *32*, 1537-1562; (b) Crudden, C. M.; Allen, D. P., Stability and reactivity of N-heterocyclic carbene complexes. *Coord. Chem. Rev.* **2004**, *248*, 2247-2273; (c) Lorber, C.; Vendier, L., Synthesis and structure of early transition metal NHC complexes. *Dalton Trans.* **2009**, 6972-6984; (d) Nemcsok, D.; Wichmann, K.; Frenking, G., The Significance of π Interactions in Group 11 Complexes with N-Heterocyclic Carbenes†. *Organometallics* **2004**, *23*, 3640-3646; (e) Hock, S. J.; Schaper, L.-A.; Herrmann, W. A.; Kuhn, F. E., Group 7 transition metal complexes with N-heterocyclic carbenes. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 5073-5089.
40. Chardon, E.; Puleo, G. L.; Dahm, G.; Guichard, G.; Bellemin-Laponnaz, S., Direct functionalisation of group 10 N-heterocyclic carbene complexes for diversity enhancement. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 5864-5866.
41. Viciu, M. S.; Navarro, O.; Germaneau, R. F.; Kelly, R. A.; Sommer, W. J.; Marion, N.; Stevens, E. D.; Cavallo, L.; Nolan, S. P., Synthetic and Structural Studies of (NHC)Pd(allyl)Cl Complexes (NHC = N-heterocyclic carbene). *Organometallics* **2004**, *23*, 1629-1635.
42. Dorta, R.; Stevens, E. D.; Scott, N. M.; Costabile, C.; Cavallo, L.; Hoff, C. D.; Nolan, S. P., Steric and Electronic Properties of N-Heterocyclic Carbenes (NHC): A Detailed Study on Their Interaction with Ni(CO)₄. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 2485-2495.
43. Collinson, J.-M.; Wilton-Ely, J. D. E. T.; Díez-González, S., Reusable and highly active supported copper(I)-NHC catalysts for Click chemistry. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 11358-11360.

44. Brown, T. L.; Lee, K. J., Ligand steric properties. *Coord. Chem. Rev.* **1993**, *128*, 89-116.
45. Dierick, S.; Dewez, D. F.; Markó, I. E., IPr*(2-Np)—An Exceedingly Bulky N-Heterocyclic Carbene. *Organometallic* **2014**, *33*, 677-683.
46. Wang, H. M. J.; Lin, I. J. B., Facile Synthesis of Silver(I)–Carbene Complexes. Useful Carbene Transfer Agents. *Organometallic* **1998**, *17*, 972-975.
47. Furst, M. R. L.; Cazin, C. S. J., Copper N-heterocyclic carbene (NHC) complexes as carbene transfer reagents. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 6924-6925.
48. Chu, Y.; Deng, H.; Cheng, J.-P., An Acidity Scale of 1,3-Dialkylimidazolium Salts in Dimethyl Sulfoxide Solution. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 7790-7793.
49. Teles, J. H.; Brode, S.; Chabanas, M., Cationic Gold(I) Complexes: Highly Efficient Catalysts for the Addition of Alcohols to Alkynes. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1415-1418.
50. Schneider, S. K.; Herrmann, W. A.; Herdtweck, E., Synthesis of the First Gold(I) Carbene Complex with a Gold-Oxygen Bond — First Catalytic Application of Gold(I) Complexes Bearing N-Heterocyclic Carbenes. *Z. Anorg. Allg. Chem.* **2003**, *629*, 2363-2370.
51. Schmidbaur, H.; Schier, A., Aurophilic interactions as a subject of current research: an up-date. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 370-412.
52. Pyykkö, P., Theoretical Chemistry of Gold. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4412-4456.
53. (a) Ramón, R. S.; Gaillard, S.; Poater, A.; Cavallo, L.; Slawin, A. M. Z.; Nolan, S. P., [{Au(IPr)}₂(μ-OH)]X Complexes: Synthetic, Structural and Catalytic Studies. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 1238-1246; (b) Hashmi, A. S. K.; Yu, Y.; Rominger, F., Efficient One-Pot Synthesis of Unsymmetrical Gold(I) N-Heterocyclic Carbene Complexes and Their Use as Catalysts. *Organometallic* **2012**, *31*, 895-904.
54. Tomás-Mendivil, E.; Toullec, P. Y.; Borge, J.; Conejero, S.; Michelet, V.; Cadierno, V., Water-Soluble Gold(I) and Gold(III) Complexes with Sulfonated N-Heterocyclic Carbene Ligands: Synthesis, Characterization, and Application in the Catalytic Cycloisomerization of γ-Alkynoic Acids into Enol-Lactones. *ACS. Catal.* **2013**, *3*, 3086-3098.
55. Gammons, C. H.; Yu, Y.; Williams-Jones, A. E., The disproportionation of gold(I) chloride complexes at 25 to 200°C. *Geochim. Cosmochim. Acta* **1997**, *61*, 1971-1983.
56. Dinda, J.; Adhikary, S. D.; Seth, S. K.; Mahapatra, A., Carbazole functionalized luminescent silver(I), gold(I) and gold(III)-N-heterocyclic carbene complexes: a new synthetic disproportionation approach towards Au(I)-NHC to provide Au(III)-NHC. *New. J. Chem.* **2013**, *37*, 431-438.
57. Gatineau, D.; Goddard, J.-P.; Mouriès-Mansuy, V.; Fensterbank, L., When NHC Ligands Make a Difference in Gold Catalysis. *Isr. J. Chem.* **2013**, *53*, 892-900.
58. Amijs, C. H. M.; López-Carrillo, V.; Raducan, M.; Pérez-Galán, P.; Ferrer, C.; Echavarren, A. M., Gold(I)-Catalyzed Intermolecular Addition of Carbon Nucleophiles to 1,5- and 1,6-Enynes. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 7721-7730.
59. Reeds, J. P.; Whitwood, A. C.; Healy, M. P.; Fairlamb, I. J. S., Synthesis and Reactivity of N-Heterocyclic Carbene Gold(I) and Gold(III) Imidate Complexes and Their Catalytic Activity in 1,5-Enyne Cycloisomerization. *Organometallics* **2013**, *32*, 3108-3120.
60. Liu, L.-P.; Xu, B.; Mashuta, M. S.; Hammond, G. B., Synthesis and Structural Characterization of Stable Organogold(I) Compounds. Evidence for the Mechanism of Gold-Catalyzed Cyclizations. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 17642-17643.
61. Gómez-Suárez, A.; Ramón, R. S.; Songis, O.; Slawin, A. M. Z.; Cazin, C. S. J.; Nolan, S. P., Influence of a Very Bulky N-Heterocyclic Carbene in Gold-Mediated Catalysis. *Organometallic* **2011**, *30*, 5463-5470.
62. Marion, N.; Ramón, R. n. S.; Nolan, S. P., [(NHC)AuI]-Catalyzed Acid-Free Alkyne Hydration at Part-per-Million Catalyst Loadings. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *131*, 448-449.
63. Marion, N.; Gealageas, R.; Nolan, S. P., [(NHC)AuI]-Catalyzed Rearrangement of Allylic Acetates. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2653-2656.
64. Sato, T.; Hirose, Y.; Yoshioka, D.; Oi, S., N-Heterocyclic Carbenes with a N-2,4-Dinitrophenyl Substituent: Comparison with PPh₃ and IPr. *Organometallic* **2012**, *31*, 6995-7003.
65. Virboul, M. A. N.; Lutz, M.; Siegler, M. A.; Spek, A. L.; van Koten, G.; Klein Gebbink, R. J. M., One-Pot Synthesis and Immobilisation of Sulfonate-Tethered N-Heterocyclic Carbene Complexes on Polycationic Dendrimers. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 9981-9986.
66. (a) Almásy, A.; Nagy, C. E.; Bényei, A. C.; Joó, F., Novel Sulfonated N-Heterocyclic Carbene Gold(I) Complexes: Homogeneous Gold Catalysis for the Hydration of Terminal Alkynes in Aqueous Media. *Organometallics* **2010**, *29*, 2484-2490; (b) Czégéni, C. E.; Papp, G.; Kathó, Á.; Joó, F., Water-soluble gold(I)–NHC complexes of sulfonated IMes and SIMes and their catalytic activity in hydration of alkynes. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2011**, *340*, 1-8.
67. Cure, J.; Poteau, R.; Gerber, I. C.; Gornitzka, H.; Hemmert, C., Dimeric Gold Bis(carbene) Complexes by Transmetalation in Water. *Organometallics* **2012**, *31*, 619-626.

68. Arduengo, A. J.; Dias, H. V. R.; Calabrese, J. C.; Davidson, F., Homoleptic carbene-silver(I) and carbene-copper(I) complexes. *Organometallic* **1993**, *12*, 3405-3409.
69. Guerret, O.; Solé, S.; Gornitzka, H.; Teichert, M.; Trinquier, G.; Bertrand, G., 1,2,4-Triazole-3,5-diylidene: A Building Block for Organometallic Polymer Synthesis. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 6668-6669.
70. Boehme, C.; Frenking, G., N-Heterocyclic Carbene, Silylene, and Germylene Complexes of MCl (M = Cu, Ag, Au). A Theoretical Study. *Organometallics* **1998**, *17*, 5801-5809.
71. Hayes, J. M.; Viciano, M.; Peris, E.; Ujaque, G.; Lledós, A., Mechanism of Formation of Silver N-Heterocyclic Carbenes Using Silver Oxide: A Theoretical Study. *Organometallics* **2007**, *26*, 6170-6183.
72. Lin, I. J. B.; Vasam, C. S., Preparation and application of N-heterocyclic carbene complexes of Ag(I). *Coord. Chem. Rev.* **2007**, *251*, 642-670.
73. Lee, K. M.; Wang, H. M. J.; Lin, I. J. B., Structural diversity of N-heterocyclic carbene complexes of silver(I). *Dalton Trans.* **2002**, 2852-2856.
74. Garrison, J. C.; Youngs, W. J., Ag(I) N-Heterocyclic Carbene Complexes: Synthesis, Structure, and Application. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 3978-4008.
75. Pytkowicz, J.; Roland, S.; Mangeney, P., Synthesis of chiral silver(I) diaminocarbene complexes from (R,R)-4,5-di-tert-butylimidazoline. *J. Organomet. Chem.* **2001**, *631*, 157-163.
76. Caytan, E.; Roland, S., Structure of Silver-N-Heterocyclic Carbenes in Solution: Evidence of Equilibration in DMSO at Very Different Time Scales by ¹H NMR Experiments. *Organometallics* **2014**, *33*, 2115-2118.
77. Tapu, D.; Dixon, D. A.; Roe, C., ¹³C NMR Spectroscopy of "Arduengo-type" Carbenes and Their Derivatives. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 3385-3407.
78. Ray, L.; Shaikh, M. M.; Ghosh, P., Shorter argentophilic interaction than aurophilic interaction in a pair of dimeric {(NHC)MCl}(2) (M = Ag, Au) complexes supported over a N/O-functionalized N-heterocyclic carbene (NHC) ligand. *Inorg. Chem.* **2008**, *47*, 230-240.
79. Bildstein, B.; Malaun, M.; Kopacka, H.; Wurst, K.; Mitterböck, M.; Ongania, K.-H.; Opromolla, G.; Zanello, P., N,N'-Diferrocenyl-N-heterocyclic Carbenes and Their Derivatives. *Organometallics* **1999**, *18*, 4325-4336.
80. Chianese, A. R.; Zeglis, B. M.; Crabtree, R. H., Unexpected oxidative C-C cleavage in the metallation of 2-substituted imidazolium salts to give N-heterocyclic carbene complexes. *Chem. Commun.* **2004**, 2176-2177.
81. Tulloch, A. A. D.; Danopoulos, A. A.; Winston, S.; Kleinhenz, S.; Eastham, G., N-Functionalised heterocyclic carbene complexes of silver. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **2000**, 4499-4506.
82. Baker, M. V.; Brown, D. H.; Haque, R. A.; Skelton, B. W.; White, A. H., Dinuclear N-heterocyclic carbene complexes of silver(I), derived from imidazolium-linked cyclophanes. *Dalton Trans.* **2004**, 3756-3764.
83. Ramirez, J.; Corberan, R.; Sanau, M.; Peris, E.; Fernandez, E., Unprecedented use of silver(I) N-heterocyclic carbene complexes for the catalytic preparation of 1,2-bis(boronate) esters. *Chem. Commun.* **2005**, 3056-3058.
84. Sentman, A. C.; Csihony, S.; Waymouth, R. M.; Hedrick, J. L., Silver(I)-Carbene Complexes/Ionic Liquids: Novel N-Heterocyclic Carbene Delivery Agents for Organocatalytic Transformations. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 2391-2393.
85. Balcan, S.; Balcan, M.; Çetinkaya, B., Poly(l-lactide) initiated by silver N-heterocyclic carbene complexes: synthesis, characterization and properties. *Polym. Bull.* **2013**, *70*, 3475-3485.
86. Fevre, M.; Vignolle, J.; Taton, D., Azolium hydrogen carbonates and azolium carboxylates as organic pre-catalysts for N-heterocyclic carbene-catalysed group transfer and ring-opening polymerisations. *Polymer Chemistry* **2013**, *4*, 1995-2003.
87. Iglesias-Siguenza, J.; Ros, A.; Diez, E.; Magriz, A.; Vazquez, A.; Alvarez, E.; Fernandez, R.; Lassaletta, J. M., C2-Symmetric S/C/S ligands based on N-heterocyclic carbenes: a new ligand architecture for asymmetric catalysis. *Dalton Trans.* **2009**, 8485-8488.
88. Cheng, C.-H.; Chen, D.-F.; Song, H.-B.; Tang, L.-F., Synthesis and catalytic activity of N-heterocyclic carbene silver complexes derived from 1-[2-(pyrazol-1-yl)phenyl]imidazole. *J. Organomet. Chem.* **2013**, *726*, 1-8.
89. Fraser, P. K.; Woodward, S., Strong ligand accelerated catalysis by an Arduengo-type carbene in copper-catalysed conjugate addition. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 2747-2749.
90. Jurkauskas, V.; Sadighi, J. P.; Buchwald, S. L., Conjugate reduction of alpha,beta-unsaturated carbonyl compounds catalyzed by a copper carbene complex. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2417-2420.
91. Kolychev, E. L.; Shuntikov, V. V.; Khrustalev, V. N.; Bush, A. A.; Nechaev, M. S., Dual reactivity of N-heterocyclic carbenes towards copper(II) salts. *Dalton Trans.* **2011**, *40*, 3074-3076. Hu, X.; Tang, Y.; Gantzel, P.; Meyer, K., Silver Complexes of a Novel Tripodal N-Heterocyclic Carbene Ligand: Evidence for Significant Metal-Carbene π -Interaction. *Organometallics* **2003**, *22*, 612-614.

92. (a) Yun, J.; Kim, D.; Yun, H., A new alternative to Stryker's reagent in hydrosilylation: synthesis, structure, and reactivity of a well-defined carbene-copper(ii) acetate complex. *Chem. Commun.* **2005**, 5181-5183; (b) Lake, B. R. M.; Willans, C. E., Remarkable Stability of Copper(II)-N-Heterocyclic Carbene Complexes Void of an Anionic Tether. *Organometallics* **2014**, *33*, 2027-2038; (c) Arnold, P. L.; Rodden, M.; Davis, K. M.; Scarisbrick, A. C.; Blake, A. J.; Wilson, C., Asymmetric lithium(i) and copper(ii) alkoxy-N-heterocyclic carbene complexes; crystallographic characterisation and Lewis acid catalysis. *Chem. Commun.* **2004**, 1612-1613.
93. (a) Gaillard, S.; Cazin, C. S. J.; Nolan, S. P., N-Heterocyclic Carbene Gold(I) and Copper(I) Complexes in C-H Bond Activation. *Acc. Chem. Res.* **2011**, *45*, 778-787; (b) Zhang, L.; Hou, Z., N-Heterocyclic carbene (NHC)-copper-catalysed transformations of carbon dioxide. *Chemical Science* **2013**, *4*, 3395-3403; (c) Díez-González, S.; Nolan, S. P., N-Heterocyclic Carbene-Copper(I) Complexes in Homogeneous Catalysis. *Synlett* **2007**, *2007*, 2158-2167; (d) Díez-González, S.; Stevens, E. D.; Scott, N. M.; Petersen, J. L.; Nolan, S. P., Synthesis and Characterization of [Cu(NHC)₂]X Complexes: Catalytic and Mechanistic Studies of Hydrosilylation Reactions. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 158-168; (e) Nolan, S. P.; Díez-González, S., N-Heterocyclic Carbene-Copper Complexes *Aldrichimica Acta* **2008**, *41*, 43-51.
94. Egbert, J. D.; Cazin, C. S. J.; Nolan, S. P., Copper N-heterocyclic carbene complexes in catalysis. *Catal. Sc. Technol.* **2013**, *3*, 912-926.
95. Kolb, H. C.; Finn, M. G.; Sharpless, K. B., Click chemistry: Diverse chemical function from a few good reactions. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2004.
96. (a) Martin, D.; Kehrli, S.; d'Augustin, M.; Clavier, H.; Mauduit, M.; Alexakis, A., Copper-Catalyzed Asymmetric Conjugate Addition of Grignard Reagents to Trisubstituted Enones. Construction of All-Carbon Quaternary Chiral Centers. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8416-8417; (b) Lazreg, F.; Slawin, A. M. Z.; Cazin, C. S. J., Heteroleptic Bis(N-heterocyclic carbene)Copper(I) Complexes: Highly Efficient Systems for the [3+2] Cycloaddition of Azides and Alkynes. *Organometallic* **2012**, *31*, 7969-7975; (c) Selim, K. B. a. M. Y. a. Y. K.-i. a. T. K., Efficient Chiral N-Heterocyclic Carbene/Copper(I)-Catalyzed Asymmetric Allylic Arylation with Aryl Grignard Reagents. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 8733--8735; (d) Fujihara, T. a. X. T. a. S. K. a. T. J. a. T. Y., Copper-Catalyzed Hydrocarboxylation of Alkynes Using Carbon Dioxide and Hydrosilanes. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 523--527; (e) Lee, Y.; Hoveyda, A. H., Efficient Boron-Copper Additions to Aryl-Substituted Alkenes Promoted by NHC-Based Catalysts. Enantioselective Cu-Catalyzed Hydroboration Reactions. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 3160-3161; (f) Munro-Leighton, C.; Delp, S. A.; Alsop, N. M.; Blue, E. D.; Gunnoe, T. B., Anti-Markovnikov hydroamination and hydrothiolation of electron-deficient vinylarenes catalyzed by well-defined monomeric copper(i) amido and thiolate complexes. *Chem. Commun.* **2008**, 111-113; (g) Deutsch, C. a. L. B. H. a. K. N., Small but Effective: Copper Hydride Catalyzed Synthesis of α -Hydroxyallenes. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 1650--1653; (h) Lebel, H.; Davi, M.; Díez-González, S.; Nolan, S. P., Copper-Carbene Complexes as Catalysts in the Synthesis of Functionalized Styrenes and Aliphatic Alkenes. *J. Org. Chem.* **2006**, *72*, 144-149; (i) Fructos, M. R.; Belderrain, T. R.; Nicasio, M. C.; Nolan, S. P.; Kaur, H.; Díaz-Requejo, M. M.; Pérez, P. J., Complete Control of the Chemoselectivity in Catalytic Carbene Transfer Reactions from Ethyl Diazoacetate: An N-Heterocyclic Carbene-Cu System That Suppresses Diazo Coupling. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 10846-10847; (j) Biffis, A.; Tubaro, C.; Scattolin, E.; Basato, M.; Papini, G.; Santini, C.; Alvarez, E.; Conejero, S., Trinuclear copper(I) complexes with triscarbene ligands: catalysis of C-N and C-C coupling reactions. *Dalton Trans.* **2009**, 7223-7229; (k) Sai, M. a. Y. H. a. O. K., Allyl-, Allenyl-, and Propargyl-Transfer Reactions through Cleavage of C-C Bonds Catalyzed by an N-Heterocyclic Carbene/Copper Complex: Synthesis of Multisubstituted Pyrroles. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 3294--3298; (l) Dubinina, G. G.; Furutachi, H.; Vicic, D. A., Active Trifluoromethylating Agents from Well-Defined Copper(I)-CF₃ Complexes. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 8600-8601; (m) Díez-González, S.; Kaur, H.; Zinn, F. K.; Stevens, E. D.; Nolan, S. P., A Simple and Efficient Copper-Catalyzed Procedure for the Hydrosilylation of Hindered and Functionalized Ketones. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 4784-4796.
97. Dimroth, O., Ueber eine Synthese von Derivaten des 1.2.3-Triazols. *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft* **1902**, *35*, 1029-1038.
98. Huisgen, R., Proceedings of the Chemical Society. October 1961. *Proc. Chem. Soc.* **1961**, 357-396.
99. (a) Wittig, G.; Krebs, A., Zur Existenz niedergliedriger Cycloalkine, I. *Chem. Ber.* **1961**, *94*, 3260-3275; (b) Agard, N. J.; Prescher, J. A.; Bertozzi, C. R., A Strain-Promoted [3 + 2] Azide-Alkyne Cycloaddition for Covalent Modification of Biomolecules in Living Systems. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 15046-15047; (c) Debets, M. F.; Van Berkel, S. S.; Dommerholt, J.; Dirks, A. J.; Rutjes, F. P. J. T.; Van Delft, F. L., Bioconjugation with Strained Alkenes and Alkynes. *Acc. Chem. Res.* **2011**, *44*, 805-815.
100. (a) Zhang, L.; Chen, X. G.; Xue, P.; Sun, H. H. Y.; Williams, I. D.; Sharpless, K. B.; Fokin, V. V.; Jia, G. C., Ruthenium-catalyzed cycloaddition of alkynes and organic azides. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15998-15999; (b) Rasmussen, L. K.; Boren, B. C.; Fokin, V. V., Ruthenium-Catalyzed Cycloaddition of Aryl Azides and Alkynes. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 5337-5339.

101. (a) Meldal, M.; Tornøe, C. W., Cu-catalyzed azide-alkyne cycloaddition. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2952-3015; (b) Rostovtsev, V. V.; Green, L. G.; Fokin, V. V.; Sharpless, K. B., A Stepwise Huisgen Cycloaddition Process: Copper(I)-Catalyzed Regioselective "Ligation" of Azides and Terminal Alkynes. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2596-2599; (c) Tornøe, C. W.; Christensen, C.; Meldal, M., Peptidotriazoles on solid phase: 1,2,3-triazoles by regiospecific copper(I)-catalyzed 1,3-dipolar cycloadditions of terminal alkynes to azides. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3057-3064.
102. Stark, G., *Biochemical Aspects of Reactions on Solid Supports*. Elsevier Science: 2012.
103. Chan, T. R.; Hilgraf, R.; Sharpless, K. B.; Fokin, V. V., Polytriazoles as Copper(I)-Stabilizing Ligands in Catalysis. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2853-2855.
104. Lewis, W. G.; Magallon, F. G.; Fokin, V. V.; Finn, M. G., Discovery and Characterization of Catalysts for Azide-Alkyne Cycloaddition by Fluorescence Quenching. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 9152-9153.
105. Hong, V.; Presolski, S. I.; Ma, C.; Finn, M. G., Analysis and Optimization of Copper-Catalyzed Azide-Alkyne Cycloaddition for Bioconjugation. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 9879-9883.
106. Valverde, I. E.; Lecaille, F.; Lalmanach, G.; Aucagne, V.; Delmas, A. F., Synthesis of a Biologically Active Triazole-Containing Analogue of Cystatin A Through Successive Peptidomimetic Alkyne-Azide Ligations. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 718-722.
107. Hein, J. E.; Fokin, V. V., Copper-catalyzed azide-alkyne cycloaddition (CuAAC) and beyond: new reactivity of copper(I) acetylides. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 1302-1315.
108. Luczkowski, M.; Kozłowski, H.; Stawikowski, M.; Rolka, K.; Gaggelli, E.; Valensin, D.; Valensin, G., Is the monomeric prion octapeptide repeat PHGGGWGQ a specific ligand for Cu²⁺ ions? *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **2002**, 2269-2274.
109. (a) Cadelon, N.; Lastecoueres, D.; Diallo, A. K.; Ruiz Aranzaes, J.; Astruc, D.; Vincent, J.-M., A highly active and reusable copper(I)-tren catalyst for the "click" 1,3-dipolar cycloaddition of azides and alkynes. *Chem. Commun.* **2008**, 741-743; (b) Hein, J. E. a. T. J. C. a. K. L. B. a. S. K. B. a. F. V. V., Copper(I)-Catalyzed Cycloaddition of Organic Azides and 1-Iodoalkynes. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 8018-8021.
110. Olszewski, T. K.; E., J. D., Imidazol(in)ium-2-Carboxylates as Efficient Precursors to N-Heterocyclic Carbene Complexes of Copper and Silver. *Heteroatom. Chem.* **2012**, *23*, 605-609.
111. Fevre, M.; Pinaud, J.; Leteneur, A.; Gnanou, Y.; Vignolle, J.; Taton, D.; Miqueu, K.; Sotiropoulos, J.-M., Imidazol(in)ium Hydrogen Carbonates as a Genuine Source of N-Heterocyclic Carbenes (NHCs): Applications to the Facile Preparation of NHC Metal Complexes and to NHC-Organocatalyzed Molecular and Macromolecular Syntheses. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 6776-6784.
112. Lake, B. R. M.; Bullough, E. K.; Williams, T. J.; Whitwood, A. C.; Little, M. A.; Willans, C. E., Simple and versatile selective synthesis of neutral and cationic copper(I) N-heterocyclic carbene complexes using an electrochemical procedure. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 4887-4889.
113. (a) Okamoto, S.; Tominaga, S.; Saino, N.; Kase, K.; Shimoda, K., Allylic substitution reactions with Grignard reagents catalyzed by imidazolium and 4,5-dihydroimidazolium carbene-CuCl complexes. *J. Organomet. Chem.* **2005**, *690*, 6001-6007; (b) Goj, L. A.; Blue, E. D.; Munro-Leighton, C.; Gunnoe, T. B.; Petersen, J. L., Cleavage of X-H Bonds (X = N, O, or C) by Copper(I) Alkyl Complexes To Form Monomeric Two-Coordinate Copper(I) Systems. *Inorg. Chem.* **2005**, *44*, 8647-8649.
114. Citadelle, C. A.; Le Nouy, E.; Bisaro, F.; Slawin, A. M. Z.; Cazin, C. S. J., Simple and versatile synthesis of copper and silver N-heterocyclic carbene complexes in water or organic solvents. *Dalton Trans.* **2010**, *39*, 4489-4491.
115. (a) Gibard, C.; Ibrahim, H.; Gautier, A.; Cisnetti, F., Simplified Preparation of Copper(I) NHCs Using Aqueous Ammonia. *Organometallic* **2013**, *32*, 4279-4283; (b) Ibrahim, H.; Guillot, R.; Cisnetti, F.; Gautier, A., [{Cu(IPr)}₂([μ-OH])[BF₄]: synthesis and halide-free CuAAC catalysis. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 7154-7156.
116. Santoro, O.; Collado, A.; Slawin, A. M. Z.; Nolan, S. P.; Cazin, C. S. J., A general synthetic route to [Cu(X)(NHC)] (NHC = N-heterocyclic carbene, X = Cl, Br, I) complexes. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 10483-10485.
117. Nolte, C.; Mayer, P.; Straub, B. F., Isolation of a Copper(I) Triazolide: A "Click" Intermediate. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 2101-2103.
118. (a) Partyka, D. V.; Gao, L.; Teets, T. S.; Updegraff, J. B., III; Deligonul, N.; Gray, T. G., Copper-Catalyzed Huisgen 3+2 Cycloaddition of Gold(I) Alkynyls with Benzyl Azide. Syntheses, Structures, and Optical Properties. *Organometallic* **2009**, *28*, 6171-6182; (b) Hein, J. E.; C., T. J.; B., K. L.; B., S. K.; V., F. V., Copper(I)-Catalyzed Cycloaddition of Organic Azides and 1-Iodoalkynes. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 8018-8021; (c) Díez-González, S.; Correa, A.; Cavallo, L.; Nolan, S. P., (NHC)Copper(I)-Catalyzed [3+2] Cycloaddition of Azides and Mono- or Disubstituted Alkynes. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 7558-7564.
119. Lal, S.; Rzepa, H. S.; Díez-González, S., Catalytic and Computational Studies of N-Heterocyclic Carbene or Phosphine-Containing Copper(I) Complexes for the Synthesis of 5-Iodo-1,2,3-Triazoles. *ACS. Catal.* **2014**, *4*, 2274-2287.

120. Worrell, B. T.; Malik, J. A.; Fokin, V. V., Direct Evidence of a Dinuclear Copper Intermediate in Cu(I)-Catalyzed Azide-Alkyne Cycloadditions. *Science*. **2013**, *340*, 457-460.
121. Himo, F.; Lovell, T.; Hilgraf, R.; Rostovtsev, V. V.; Noodleman, L.; Sharpless, K. B.; Fokin, V. V., Copper(I)-Catalyzed Synthesis of Azoles. DFT Study Predicts Unprecedented Reactivity and Intermediates. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *127*, 210-216.
122. Díez-Gonzalez, S.; Escudero-Adan, E. C.; Benet-Buchholz, J.; Stevens, E. D.; Slawin, A. M. Z.; Nolan, S. P., (NHC)CuX complexes: Synthesis, characterization and catalytic activities in reduction reactions and Click Chemistry. On the advantage of using well-defined catalytic systems. *Dalton Trans.* **2010**, *39*, 7595-7606.
123. Díez-Gonzalez, S.; Stevens, E. D.; Nolan, S. P., A (NHC)CuCl complex as a latent Click catalyst. *Chem. Commun.* **2008**, 4747-4749.
124. Díez-González, S.; Nolan, S. P., (NHC)₂Cu X Complexes as Efficient Catalysts for Azide-Alkyne Click Chemistry at Low Catalyst Loadings. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 8881--8884.
125. (a) Kelly Iii, R. A.; Clavier, H.; Giudice, S.; Scott, N. M.; Stevens, E. D.; Bordner, J.; Samardjiev, I.; Hoff, C. D.; Cavallo, L.; Nolan, S. P., Determination of N-Heterocyclic Carbene (NHC) Steric and Electronic Parameters using the [(NHC)Ir(CO)2Cl] System. *Organometallic* **2007**, *27*, 202-210; (b) Jafarpour, L.; Stevens, E. D.; Nolan, S. P., A sterically demanding nucleophilic carbene: 1,3-bis(2,6-diisopropylphenyl)imidazol-2-ylidene). Thermochemistry and catalytic application in olefin metathesis. *J. Organom. Chem.* **2000**, *606*, 49-54.
126. Guo, S.; Lim, M. H.; Huynh, H. V., Copper(I) Heteroleptic Bis(NHC) and Mixed NHC/Phosphine Complexes: Syntheses and Catalytic Activities in the One-Pot Sequential CuAAC Reaction of Aromatic Amines. *Organometallics* **2013**, *32*, 7225-7233.
127. Teyssot, M.-L.; Chevy, A.; Traïkia, M.; El-Ghozzi, M.; Avignant, D.; Gautier, A., Improved Copper(I)-NHC Catalytic Efficiency on Huisgen Reaction by Addition of Aromatic Nitrogen Donors. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 6322--6326.
128. Pakhomova, S. V.; Proskurnin, M. A.; Chernysh, V. V.; Kononets, M. Y.; Ivanova, E. K., Determination of Stability Constants of Copper(I) Chelates with 1,10-Phenanthroline by Thermal Lensing. *J. Anal. Chem.* **2001**, *56*, 910-917.
129. Viciu, M. S.; Navarro, O.; Germaneau, R. F.; Kelly, R. A.; Sommer, W.; Marion, N.; Stevens, E. D.; Cavallo, L.; Nolan, S. P., Synthetic and Structural Studies of (NHC)Pd(allyl)Cl Complexes (NHC = N-heterocyclic carbene). *Organometallic* **2004**, *23*, 1629-1635.
130. Broggi, J.; Díez-González, S.; Petersen, J. L.; Berteina-Raboin, S.; Nolan, S. P.; Agrofoglio, L. A., Study of Copper(I) Catalysts for the Synthesis of Carbanucleosides via Azide-Alkyne 1,3-Dipolar Cycloaddition. *Synthesis*. **2008**, *2008*, 141-148.
131. Teyssot, M.-L.; Nauton, L.; Canet, J.-L.; Cisnetti, F.; Chevy, A.; Gautier, A., Aromatic Nitrogen Donors for Efficient Copper(I)-NHC CuAAC under Reductant-Free Conditions. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 3507-3515.
132. Letribot, B.; Akué-Gédu, R.; Santio, N. M.; El-Ghozzi, M.; Avignant, D.; Cisnetti, F.; Koskinen, P. J.; Gautier, A.; Anizon, F.; Moreau, P., Use of copper(I) catalyzed azide alkyne cycloaddition (CuAAC) for the preparation of conjugated pyrrolo[2,3-a]carbazole Pim kinase inhibitors. *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, *50*, 304-310.
133. Berg, R.; Straub, J.; Schreiner, E.; Mader, S.; Rominger, F.; Straub, B. F., Highly Active Dinuclear Copper Catalysts for Homogeneous Azide-Alkyne Cycloadditions. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 3445--3450.
134. Kühn, O., *Functionalised N-Heterocyclic Carbenes Complexes*. Chichester: 2010.
135. Wang, W.; Wu, J.; Xia, C.; Li, F., Reusable ammonium salt-tagged NHC-Cu(i) complexes: preparation and catalytic application in the three component click reaction. *Green. Chem.* **2011**, *13*, 3440-3445.
136. Gaulier, C.; Hospital, A.; Legeret, B.; Delmas, A. F.; Aucagne, V.; Cisnetti, F.; Gautier, A., A water soluble Cu-I-NHC for CuAAC ligation of unprotected peptides under open air conditions. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 4005-4007.
137. Shaughnessy, K. H., Hydrophilic Ligands and Their Application in Aqueous-Phase Metal-Catalyzed Reactions. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 643-710.
138. Sashuk, V.; Schoeps, D.; Plenio, H., Fluorophore tagged cross-coupling catalysts. *Chem. Commun.* **2009**, 770-772.
139. Steinborn, D., *Fundamentals of Organometallic Catalysis*. Wiley: 2011.
140. Sommer, W. J.; Weck, M., Supported N-heterocyclic carbene complexes in catalysis. *Coord. Chem. Rev.* **2007**, *251*, 860-873.
141. Nakamura, T.; Terashima, T.; Ogata, K.; Fukuzawa, S., Copper(I) 1,2,3-Triazol-5-ylidene Complexes as Efficient Catalysts for Click Reactions of Azides with Alkynes. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 620-623.
142. Petronilho, A.; Muller-Bunz, H.; Albrecht, M., Mesoionic oxides: facile access from triazolium salts or triazolylidene copper precursors, and catalytic relevance. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 6499-6501.
143. Donnelly, K. F.; Petronilho, A.; Albrecht, M., Application of 1,2,3-triazolylidenes as versatile NHC-type ligands: synthesis, properties, and application in catalysis and beyond. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 1145-1159.

144. Hohloch, S.; Su, C.-Y.; Sarkar, B., Copper(I) Complexes of Normal and Abnormal Carbenes and Their Use as Catalysts for the Huisgen 3+2 Cycloaddition between Azides and Alkynes. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2011**, *2011*, 3067--3075.
145. Hohloch, S.; Sarkar, B.; Nauton, L.; Cisnetti, F.; Gautier, A., Are Cu(I)-mesoionic NHC carbenes associated with nitrogen additives the best Cu-carbene catalysts for the azide-alkyne click reaction in solution? A case study. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 1808-1812.
146. Hohloch, S.; Scheiffele, D.; Sarkar, B., Activating Azides and Alkynes for the Click Reaction with Cu(aNHC)2I or Cu(aNHC)2 + (aNHC = Triazole-Derived Abnormal Carbenes): Structural Characterization and Catalytic Properties. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2013**, *2013*, 3956--3965.

Chapitre II. Simplification des méthodes de synthèse de sels d'imidazoliniums symétriques et de complexes Ag- et Cu-NHC

1. Synthèse de sels d'imidazolinium

Nous avons vu dans l'introduction que les sels d'imidazolinium sont les précurseurs à la fois des carbènes de type imidazolin-2-ylidène libres et de leurs métallocarbènes correspondants. Les sels d'imidazolinium symétriques les plus courants sont classiquement obtenus par une première étape de condensation de deux anilines **II.1** en présence d'un réactif en C₂ (étapes 1 ou 1', Figure II.1) : le plus souvent, le glyoxal **II.2**, le chlorure d'oxalyle ou le chlorure de chloroacétyle **II.3**. Ceci implique une étape de réduction ultérieure de la diimine **II.4** ou du (di)amide **II.5** obtenus (étape 2), suivie par une étape de protonation puis de cyclisation, souvent en présence d'un orthoformiate de trialkyle (étape 3). Cette séquence implique donc une réduction de **II.4** (étape 2). Dans le cas de la synthèse des sels d'imidazolium saturés **II.6**, tous les atomes des bisimines **II.4** étant déjà au bon degré d'oxydation, elles sont directement cyclisées après l'étape 1).

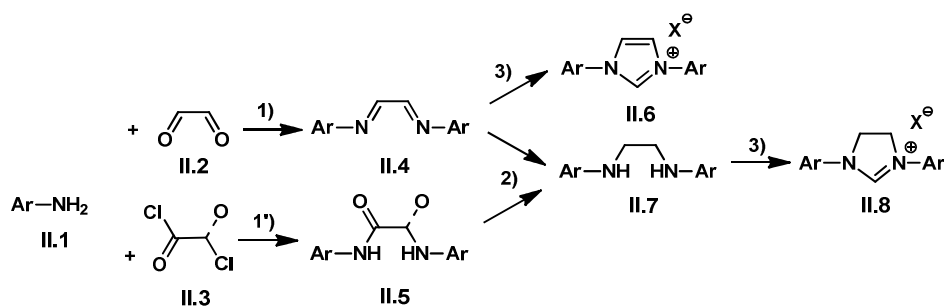


Figure II. 1: Synthèse classique des sels d'imidazoli(ni)um

La réduction (étape 2) est réalisée, dans les conditions les plus douces pour les bisimines, par un excès de borohydrure de sodium.¹ Cette réaction est facile à mettre en œuvre sur de petites quantités mais l'expérience du laboratoire a montré que sur les quantités supérieures à 10 grammes, ce processus très exothermique peut s'avérer difficile à maîtriser. Pour les composés comprenant des fonctions amides tels que **II.5**, des réducteurs spécifiques ou plus puissants sont nécessaires pour l'étape 2 comme le borane (typiquement complexé par le diméthylsulfure ou un éther) ou l'hydrure d'aluminium et de lithium. Bien qu'applicables à la synthèse des bisamines symétriques classiques, ces procédures restent plus intéressantes pour la synthèse de composés dissymétriques (Figure IV.8). Ce jeu de méthodes de synthèse est très populaire dans la littérature pour les précurseurs de NHC les plus classiques (par exemple SIMes.HCl, SIPr.HCl, Si^tBu.HX² et SIAd.HX³, Figure I.19).^{1, 3-4}

Pour obtenir un produit saturé, il semble *a priori* plus simple de partir de composés saturés et donc d'éviter l'étape de réduction. Ce problème a été abordé par Bertrand et par

$$\begin{array}{c}
 2 \text{ } \begin{array}{c} \text{NH}_2 \\ | \\ \text{Ar} \end{array} \quad + \quad \text{CH(OEt)}_3 \quad \text{II.9} \\
 \text{II.1} \quad + \quad \text{CH}_3\text{CO}_2\text{H} \quad \text{II.10}
 \end{array}
 \longrightarrow
 \begin{array}{c}
 \text{Ar}-\text{N}=\text{CH}-\text{N}^{\ominus}(\text{Ar})-\text{Li}^{\oplus} \quad \text{II.12} \\
 \uparrow \\
 \text{Ar}-\text{N}=\text{CH}-\text{N}(\text{Ar})-\text{H} \quad \text{II.11}
 \end{array}$$

$$\begin{array}{c}
 \text{II.13} \\
 \begin{array}{c} \text{O} \quad \text{O} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{S} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{O} \quad \text{O} \end{array} \\
 \longrightarrow \quad \text{Bertrand} \quad \text{Ar}-\text{N}=\text{CH}-\text{N}^{\oplus}(\text{Ar})-\text{LiSO}_2^{\ominus} \quad \text{II.16}
 \end{array}$$

$$\begin{array}{c}
 \text{II.14} \\
 \text{Cl}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{Cl} \\
 \longrightarrow \quad \text{Grubbs A} \quad \text{Ar}-\text{N}=\text{CH}-\text{N}^{\oplus}(\text{Ar})-\text{Cl}^{\ominus} \quad \text{II.15} + \text{Ar}-\text{N}^{\oplus}(\text{H})=\text{CH}-\text{N}(\text{Ar})-\text{Cl}^{\ominus} \quad \text{II.11.HCl}
 \end{array}$$

$$\begin{array}{c}
 \text{II.14} \\
 \text{Cl}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{Cl} \\
 \longrightarrow \quad \text{Grubbs B} \quad \text{Ar}-\text{N}=\text{CH}-\text{N}^{\oplus}(\text{Ar})-\text{Cl}^{\ominus} \quad \text{II.15} + \text{DIPEA.HCl} \quad \text{II.17.HCl}
 \end{array}$$

Une autre possibilité consiste à réaliser une double substitution sur un dihalogéné **II.18** par une aniline **II.1**. Bien que ceci pose a priori des problèmes polyalkylation possibles,² cette voie synthétique a été utilisée par l'équipe de Buchmeiser et Wurst et repris par Grubbs pour l'obtention de catalyseurs de métathèse solubles en milieu aqueux et organique, ou supportés, respectivement.⁷

– 94 –

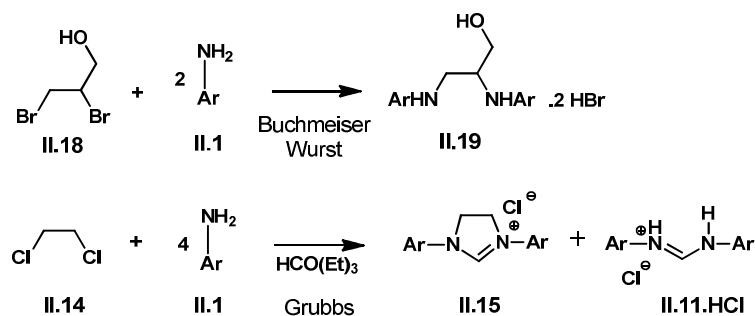


Figure II. 3 : Synthèses développées par Grubbs

La synthèse de multiples sels d'imidazolinium simples semble donc possible par substitution nucléophile, d'autant plus si l'on considère l'insolubilité des composés ioniques obtenus, dans un solvant adéquatement choisi. Un exemple isolé nous donne des indications sur cette possibilité : Gill rapporte la réaction entre la tertbutylamine et le 1,2-dibromoéthane dans l'eau et à température ambiante amenant à la formation de la diamine attendue avec un rendement de 70% en deux semaines. Ce composé s'accompagne de produits de polyalkylation. En 2010, notre équipe a publié une étude où le 1,2-dibromoéthane est engagé dans de telles réactions dans le méthanol à reflux.⁸ Dans ces conditions, les doubles bromhydrates **II.21**, **II.24**, **II.27** et **II.30** précipitent en cours de réaction et sont obtenus par simple filtration. La Figure II.4 reprend la partie des travaux ayant été réalisé par l'équipe et concernant les exemples de synthèses pour les bisamines symétriques.

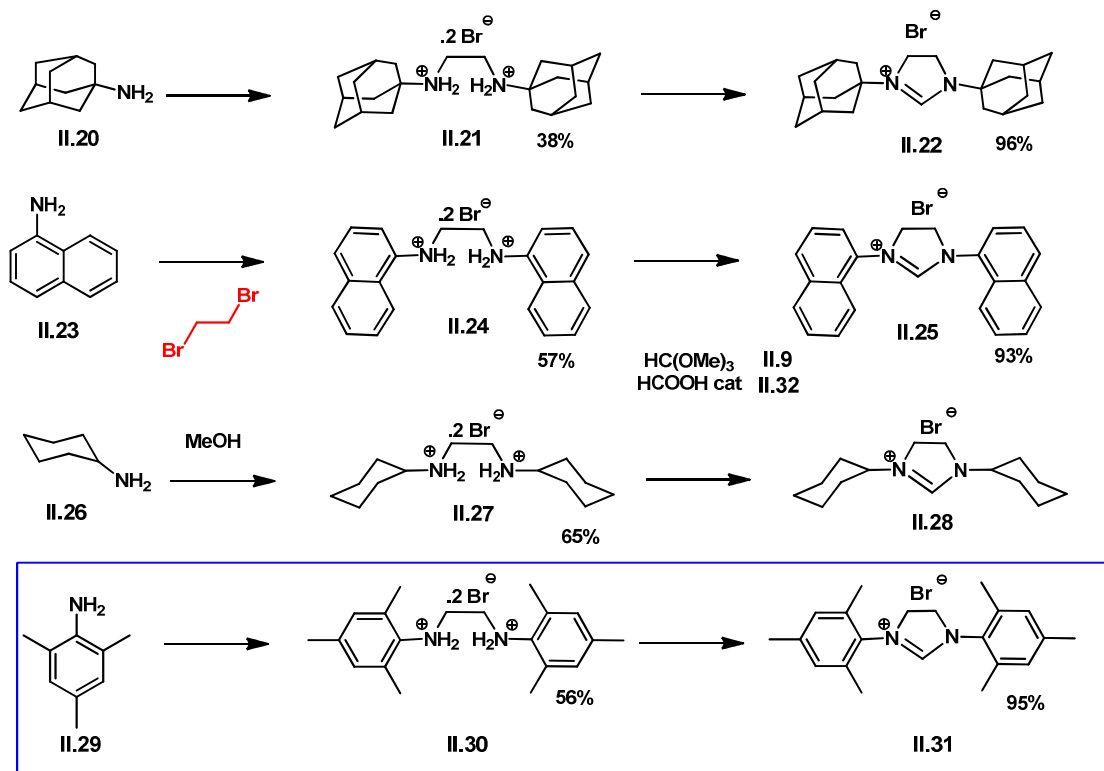


Figure II. 4: méthode de synthèse de bisamines et sel d'imidazolinium symétrique

Cette méthode donne des rendements moyens à bons pour les anilines non encombrées et la 1-adamantylamine. Par contre, cette stratégie n'est pas applicable à la 2,6-diisopropylaniline. En effet dans ce cas aucune formation du produit n'a été observée (l'aniline reste intacte en fin de réaction), le fort encombrement stérique autour de l'amine pouvant expliquer l'absence de réactivité.

Comme extension à cette étude, nous avons proposé en 2012 une publication non soumise à comité de lecture dans « *Protocol Exchange* ». Cette ressource en ligne, proposée par *Nature Publishing Group* a pour vocation de partager des protocoles, décrits de manière détaillée et, dans notre cas, pensés pour être réalisés à grande échelle (du moins selon les standards d'un laboratoire de recherche académique), dans une ressource accessible gratuitement à toute la communauté scientifique. Dans cette publication, nous avons décrit les synthèses de SIMes.HBr **II.31** (Figure II.4) SIMes.HCl **II.34**, SIMes.HBF₄ **II.35**, et SIMes.HPF₆ **II.36** (Figure II.5) sur une échelle de la dizaine de gramme. La Figure II.5 compile les résultats obtenus lors de ces travaux. L'étape 1 est réalisable sur une échelle de 38 grammes. La formation d'un bromhydrate **II.30** insoluble permet non seulement un isolement facile, mais aussi l'élimination des réactions de polyalkylations parasites. Une séquence extraction-précipitation permet d'obtenir le sel chloré **II.33** (étape 2) et les sels d'imidazolinium **II.34** et **II.31** attendus (étape 3) sont obtenus par une cyclisation classique à l'orthoformiate de triéthyle. Le chlorure et le bromure de d'imidazolinium sont bien solubles dans l'éthanol alors que le tétrafluoroborate **II.35** et l'hexafluorophosphate **II.36** correspondants ne le sont que faiblement. Ceci permet donc (étape 4) un échange facile et les composés attendus sont obtenus ici encore par une simple filtration.

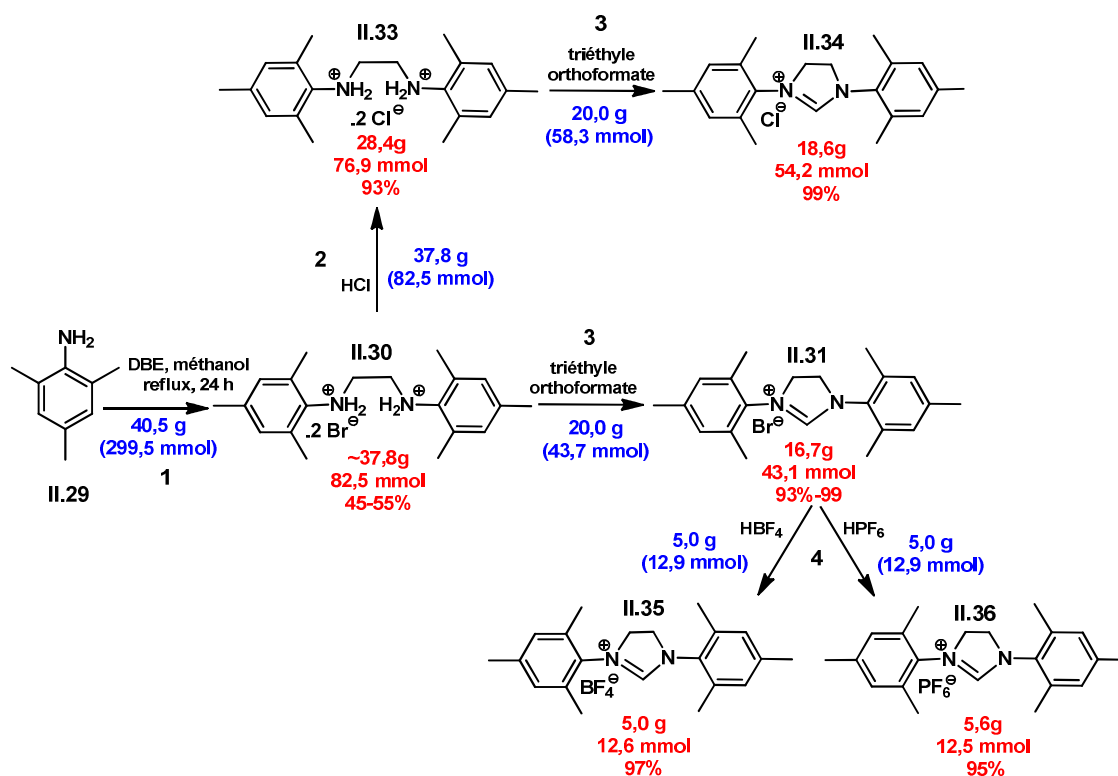


Figure II. 5: Synthèse à l'échelle multigramme de SIMes.HX

Nous disposons donc ici d'une méthode simple et réalisable sur de relativement grandes quantités pour obtenir certains des substrats de départ qui seront utilisés ultérieurement.

2. Nouvelle méthode de métallation à l'ammoniaque.

Les différentes méthodes de synthèse des complexes cuivre(I)-NHC ont été présentées dans la partie I.3.d. Cette partie, quant à elle est basée sur l'étude publiée par notre équipe en 2013 sur une méthode de métallation au cuivre en milieu ammoniacal, la publication étant présentée après une brève introduction.

Comme nous avons pu le voir dans la partie I.1.a, l'isolement d'un carbène libre a été un challenge de longue haleine. Cependant, même si certains de ces NHC ont pu être caractérisés et manipulés en tant que carbènes libres, ils n'en demeurent pas moins instables, notamment en présence de dioxygène ou de traces d'eau. Nous avons vu dans l'introduction que les premiers (métallo)carbènes de Fischer et de Schrock (ainsi que ceux de Chugaev) ont été obtenus par modification chimique de ligands préalablement portés sur un complexe métallique (voir partie I.1.b) En revanche, le premier (métallo)carbène *N*-hétérocyclique

(Wanzlick, 1968) a été, quant à lui, obtenu par réaction d'un sel d'imidazolium en présence d'une source métallique contenant elle-même un ligand basique capable de déprotonner le sel, le carbène ainsi généré étant instantanément complexé au métal (voir partie I.1.c). Aujourd'hui, une grande partie des métallo-NHC sont obtenus par déprotonation d'un sel d'imidazoli(ni)um en présence d'une base forte et d'une source métallique, ce qui engendre une formation non négligeable de carbène libre dans le milieu et nécessite donc un contrôle rigoureux des conditions réactionnelles (absence de dioxygène ou d'eau). De plus, dans le cas de sels d'imidazoli(ni)um possédant des groupements potentiellement déprotonables, l'utilisation de bases fortes peut s'avérer problématique.⁹ Le recours à des conditions de plus en plus douces est évidemment un objectif des plus importants. Un rapide survol historique de la littérature montre l'utilisation de base de moins en moins forte. Alors que le premier NHC rapporté par Arduengo est généré par l'anion dimsyle généré par l'hydruure de sodium en présence de DMSO, ($pK_a = 35$) ou encore par le tertbutoxyde de potassium (pK_a de $t\text{BuOH} = 17$),¹⁰ des publications ultérieures montrent qu'en présence de métaux on peut utiliser des bases aussi faibles que le carbonate (pK_a de $\text{HCO}_3^- = 10,33$).¹¹ Il est vraisemblable que la présence d'un métal permette un déplacement de l'équilibre par la formation irréversible du produit M-NHC. Un autre aspect important découlant directement de notre volonté de réaliser nos réactions dans des milieux aqueux ou alcooliques, empêche, l'utilisation de bases plus fortes que les alcoolates ou hydroxydes, bases conjuguées du solvant.

Dans l'introduction, nous avons discuté le fait que les carbènes d'argent(I), sont obtenus facilement par réaction hétérogène avec Ag_2O qui joue le rôle de base forte et de source de métal (voir partie I.3.b). L'oxyde de cuivre(I) Cu_2O possédant des propriétés similaires, il a été également considéré comme agent de métallation comme nous l'avons vu avec les travaux par Danopoulos avec des ligands chélatants (voir partie I.3.d.d). Toutefois, peu d'exemples d'extensions de cette méthode ont été rapportés par la suite. En 2010, une publication de l'équipe de Cazin a rapporté l'utilisation de l'oxyde de cuivre, pour la métallation *one-pot* des sels d'imidazoli(ni)um classiques, notamment dans l'eau. D'après nos tentatives pour reproduire ce protocole, il s'avère pourtant que l'utilisation de précurseurs non solubles dans un tel milieu est problématique à la fois pour que la réaction soit totale, mais également pour la séparation des produits (ou réactifs) en fin de réaction.

Il est connu que les oxydes et les halogénures au degré d'oxydation +I des métaux de la 11^{ème} colonne forment des complexes solubles en milieux ammoniacal aqueux. Par exemple le réactif de Tollens (voir plus bas) peut être obtenu par la dissolution rapide de l'oxyde d'argent (Ag_2O) dans de l'ammoniac et $[\text{Au}(\text{NH}_3)_2]^+$ a été également souvent décrit dans la

littérature.¹² L'utilisation d'une source de métal soluble nous a donc semblé un avantage pour la synthèse des metallo-carbènes de cuivre (voir publication ci-après) et d'argent (voir section suivante) dans des conditions douces.

Simplified preparation of copper(I) NHCs using aqueous ammonia

Clémentine Gibard, Houssein Ibrahim, Arnaud Gautier, Federico Cisnetti

Organometallics, **2013**, 32, 4279–4283

DOI: 10.1021/om400440b

Publication Date (Web): July 19, 2013

ABSTRACT:

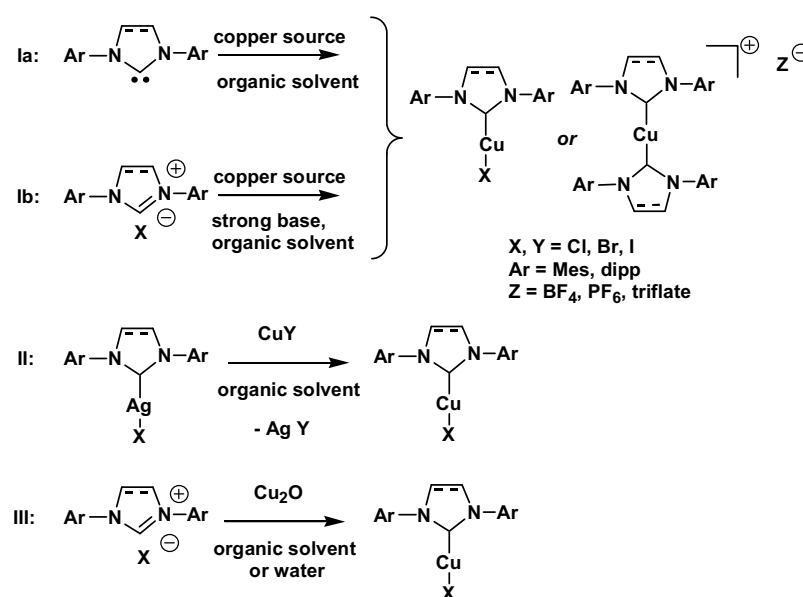
The use of aqueous ammonia as a coordinating and basic reagent for the metalation of imidazol(in)ium salts derived from (S)IPr and (S)IMes with simple inorganic copper precursors is reported. The synthesis of copper carbene complexes was performed using aqueous/alcoholic media in mild conditions (room temperature to 60°C) with short reaction times. Heteroleptic bromide and iodide complexes could be prepared efficiently for (S)IPr while chloride complexes were easily accessible for SIMes, and (S)IPr. Ammonia also allowed the efficient synthesis of homoleptic [Cu(NHC)₂](Y) (NHC = (S)IMes; Y = PF₆, BF₄) species by a variant procedure in ethanol.

The assumption “water is not a suitable solvent for organometallic chemistry” which was widespread a few decades ago, is now recognized as limitative.¹³ Nevertheless, even for rather recently discovered complexes such as metal N-heterocyclic carbenes (metal NHCs), the vast majority of preparations are reported in strictly anhydrous conditions.

Copper(I)–NHCs are nowadays widely used for catalytic purposes¹⁴ and are also emerging as carbene transfer reagents.¹⁵ This is in particular the case for [Cu(NHC)₂]⁺ or [Cu(NHC)X] copper(I) NHCs possessing aromatic wings (eg. with (S)IMes and (S)IPr ligands). Therefore, simplification of their synthetic accesses is highly desirable.

The first synthesis of a copper(I) NHC proceeded through the reaction of a preformed free carbene with a copper source (Scheme 1, route Ia).¹⁶ In broadly used one-pot variants, the carbene is generated in situ (using a strong base, route Ib). In these protocols, the carbene

reacts in inert atmosphere, even though the resulting complexes are considered to be rather insensitive to water and oxygen. One-pot metalation of azolium halides with copper are usually performed with alkoxides in aprotic media¹⁷ except one recent report mentioning the use of carbonate in an exotic solvent.¹⁸ Continuous flow¹⁹, microwave²⁰ or electrochemically–⁹ assisted protocols were also described but require specialised equipments. Alternatively to routes Ia and Ib, transmetalation from silver carbenes is a widespread and useful alternative (route II).²¹ However, this route implies the generation of high amounts of silver waste by-products. The direct metalation of imidazol(in)ium precursors by copper(I) oxide (route III) was investigated by several authors. Danopoulos et al. published efficient procedures for these reactions with NHCs with chelating side-chains.²² More recently, the synthesis of copper(I) complexes of (S)IMes or (S)IPr ligands by Cu₂O metalation in various solvents – including water – was reported.²³ In aqueous conditions, however, an entire day of reflux was required to achieve a complete conversion.^{23a}



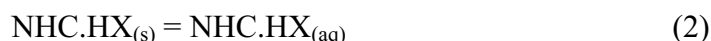
Scheme : 1 Frequently used synthetic pathways to copper(I) NHCs bearing aromatic N-substituents.

In this context, we have recently reported the facile metalation of functionalized nonchelating hydrophilic azolium salts with sodium hydroxide in alcoholic solution.²⁴ This highlights that bases weaker than alkoxides are sufficient for such preparations even though the reported imidazol(in)ium pK_as are >20.²⁵ We therefore reasoned that reported aqueous conditions^{13a} required prolonged heating because of the insolubility of the copper source. However, copper(I) has been known since decades to form the soluble copper(I)–ammine

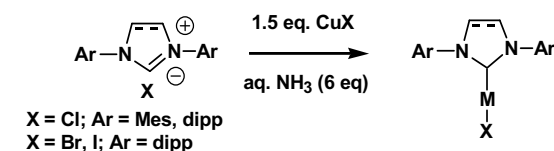
complexes $[\text{Cu}(\text{NH}_3)_2]^+$ in aqueous ammonia.²⁶ Indeed, such colorless soluble copper(I) species are readily obtained by the simple addition of ammonia onto Cu(I) halides (Cl, Br or I) or Cu_2O .

We report herein the use of aqueous ammonia to perform the metalation of Arduengo-type imidazol(in)ium salts in very mild, economical, easily reproducible and scalable conditions. Purely aqueous conditions are well-suited for the room temperature (or moderate heating) synthesis of heteroleptic $[\text{Cu}(\text{NHC})\text{X}]$ complexes ($\text{X} = \text{Cl}$, $\text{NHC} = \text{SIMes}$, SIPr , IPr ; $\text{X} = \text{Br}$, I , $\text{NHC} = \text{SIPr}$, IPr) starting from NHC.HX and CuX salts. In addition, ethanol proved to be the solvent of choice for homoleptic complexes $[\text{Cu}(\text{NHC})_2](\text{BF}_4)_2$ ($\text{NHC} = \text{SIMes}$, IMes) starting from NHC.HBF_4 or NHC.HPF_6 and Cu_2O .

Equations (1) – (4) constitute a simplified description of the equilibria that may be of importance in this aqueous solution process:



As NHC.HX salts are at least partly soluble in our experimental conditions while $[\text{CuX}(\text{NHC})]$ are not, precipitation (4) may displace equilibrium (3) to the side of products. Importantly, the use of water allowed a very simple procedure for the experimenter: a copper(I) salt and a imidazoli(ni)um salt possessing the same halide anion were suspended in argon-degassed water, aqueous ammonia was added and the mixture stirred to achieve complete conversion in relatively short reaction times (Scheme 2).



Scheme : 2 Synthesis of heteroleptic $[\text{Cu}(\text{NHC})\text{X}]$ ($\text{NHC} = \text{SIMes}$, $(\text{S})\text{IPr}$) complexes in aqueous ammonia

During the course of the reaction a precipitate – the metal carbene complex as shown by ^1H NMR analysis of an aliquots– was clearly visible. Unfortunately, $[\text{Cu}(\text{NHC})\text{X}]$ could be recovered from this aqueous slurry only by a tedious filtration. Gratifyingly an extractive

work-up (procedure A, experimental section) allowed an easier isolation the desired product. Variation of the conditions highlighted that a moderate excess (6 equivalents) of ammonia was sufficient to achieve the quantitative conversion in few hours. For chloride complexes room temperature and relatively short reaction times were sufficient (1 h for SIMes, 5 h for the more hindered SIPr and IPr) while bromide and iodide complexes of (S)IPr were prepared at 60°C (the need of higher temperature being possibly due to the lower solubility of CuBr and CuI, equation (1)). ¹H NMR (acetone-*d*₆) analysis of the crude mixtures indicated a complete or nearly complete disappearance of the imidazoli(ni)um salts and that the major species were the desired heteroleptic [Cu(NHC)X] complexes. In all cases but IMes, pure complexes were obtained after recrystallization (table 1). As expected from pK_a data,²⁵ concentrations of free carbene in the reaction mixture were negligible as shown by the lack of any carbene reactivity with water when blank experiments were performed in the absence of copper. Therefore, the formation of copper NHC proceeds without the intervention of a free carbene. The actual mechanism remains to be elucidated.

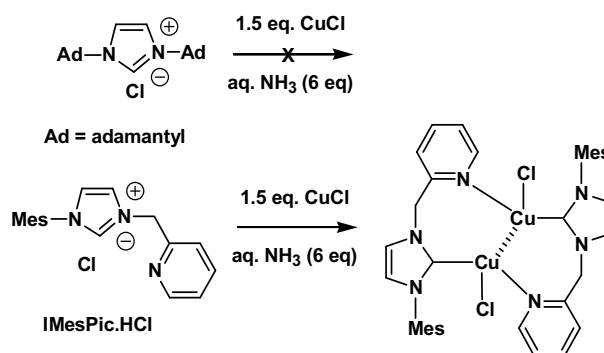
Tableau. 1 : Isolated yields for the synthesis of [Cu(NHC)X] complexes using procedures A.

^aAfter purification by recrystallization in CH₂Cl₂/*n*-pentane

	Isolated yield a	T / °C	t / h
[CuCl(SIMes)]	60%	20	1
[CuCl(SIPr)]	85%	20	1
[CuCl(IPr)]	90%	20	1
[CuBr(SIPr)]	77%	60	5
[CuBr(IPr)]	79%	60	5
[CuI(SIPr)]	60%	60	5
[CuI(IPr)]	71%	60	5
[Cu ₂ Cl ₂ (IMesPic) ₂]	82%	20	1

Application of procedure A to IMes.HCl resulted in the quantitative metalation of the azolium salt, as expected. However, the ¹H NMR spectrum in acetone-*d*₆ of “[CuCl(IMes)]” prepared following procedure A revealed the presence of two sets of signals. The ratio of between the 2 species could be slightly modified by varying the temperature (see Supporting Information), the minor species being most probably a homoleptic complex whose simplest formulation could be [Cu(IMes)₂]⁺, CuCl₂⁻.²⁷

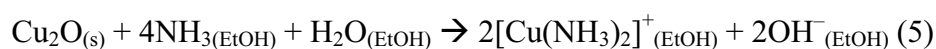
To exemplify the use of our ammonia-based method with NHCs other than bis-aromatic substituted, we performed some further preliminary experiments (scheme 3). Applying procedure A to IAd.HCl (5h, 60°C) did not result in any detectable conversion. This drawback may be understood considering that pKa of IAd.HCl is 4 orders of magnitude higher than those of (S)IPr.HCl and (S)IMes.HCl.²⁵ In this case, our procedure is not a valid alternative to metalation with alkoxides.^{17b} In contrast, to our delight application of procedure A (RT, 2 hours) to IMesPic.HCl, resulted in the simplified preparation of a dinuclear copper(I) complex.²⁸ These results indicate that even if our methodology seems restricted to the more acidic NHC.HX salts (pKa ~21), it may display interest in the synthesis of a variety of structures.



Scheme : 3 Preliminary scope and limitations experiments

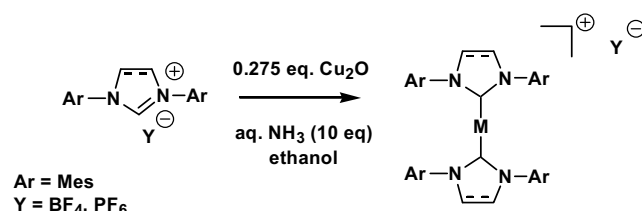
We subsequently turned our attention to the synthesis of homoleptic $[\text{Cu}(\text{NHC})_2]\text{X}$ species by performing the reactions with a 1 : 2 metal/ligand stoichiometry. Preliminary experiments with CuCl and imidazol(in)ium chlorides resulted in mixtures of homoleptic and heteroleptic complexes. Due of the presence of excess chloride ions and taking into account the strong copper(I)-halide bond, this result was not unexpected. Therefore, the halide counter ion of the imidazoli(ni)um was replaced by the non-coordinating anions BF_4^- or PF_6^- ²⁹ and the copper source by Cu_2O . As NHC.HBF_4 and NHC.HPF_6 salts are not sufficiently soluble in water, the reactions were performed in 96% ethanol (experimental section, procedure B). With $\text{NHC} = (\text{S})\text{IPr}$, these conditions resulted only in a complex mixture of species. In contrast, with $\text{NHC} = (\text{S})\text{IMes}$ a clean and total conversion to the expected homoleptic species was observed (Scheme 3, Table 2). Importantly, in optimized condition, the pure BF_4^- or PF_6^- salts of $[\text{Cu}(\text{S})\text{IMes}]_2^+$ were easily recoverable in high yields after a simple filtration. The disappearance of red Cu_2O is observed at the beginning of the reaction, indicating that

copper–ammine complexes are present in solution, since the reaction described by equation (5) occurs.



^1H NMR survey of aliquots of the reaction mixtures evidenced only the final homoleptic $[\text{Cu}(\text{NHC})_2]^+$ species and unreacted starting material. At no time, a set of signals corresponding to a heteroleptic species was detected. This indicates that the reaction proceeded probably by the slow formation of a mono-NHC copper complex (possibly bearing an hydroxide ion³⁰) followed by its rapid conversion to the final homoleptic complex

Overall, this procedure appears to be a highly practical alternatives to anhydrous conditions for $[\text{Cu}(\text{S})\text{IMes}_2]^+$ salts.³¹ Isolated yield of analytically pure complexes are reported in Table 2.



Scheme : 4 Synthesis of homoleptic $[\text{Cu}(\text{NHC})_2]\text{Y}$ (NHC = (S)IMes, Y = BF₄ or PF₆) in ethanol/aqueous ammonia.

Tableau.2 Isolated yields after filtration for the synthesis of $[\text{Cu}(\text{NHC})_2]\text{Y}$ complexes (Y = PF₆, BF₄) using procedure B .

Complexes	Isolated Yield
$[\text{Cu}(\text{SIMes}_2)(\text{BF}_4)]$	86%
$[\text{Cu}(\text{SIMes}_2)(\text{PF}_6)]$	89%
$[\text{Cu}(\text{IMes}_2)(\text{BF}_4)]$	98%
$[\text{Cu}(\text{IMes}_2)(\text{PF}_6)]$	81%

Tableau II. 1

All our procedures are of practical significance as they may be performed in a standard chemistry laboratory without stringent exclusion of dioxygen (simple argon bubbling being sufficient). Our protocol was adapted to the preparation of larger amounts of Cu^I-NHCs, as demonstrated by a straightforward scale-up of the preparations of $[\text{Cu}(\text{SIMes}_2)_2](\text{BF}_4)$ and $[\text{CuCl}(\text{IPr})]$ – on 10 g and 8 g scale, respectively.

Overall, we have reported, that the coordinating base ammonia makes possible a facile, economical and scalable synthesis of copper(I) NHCs in aqueous or alcoholic solvents. The use of these media constitutes a simplification in the synthesis of complexes of catalytic interest. This mild procedure will be considered in the near future for the preparation of NHC complexes of other metals and/or with novel NHC ligands.

Experimental section

General considerations: NMR spectra were recorded in Fourier Transform mode with a 400 MHz spectrometer at 298 K. Data are reported as chemical shifts (δ) in ppm. Residual solvent signals were used as internal references. Inorganic starting materials: CuCl and CuBr were prepared by a simple classical procedure,³² commercial CuI was used as received. The use of freshly prepared CuCl proved to be important for the reproducibility of experimental yields. SiMes.HCl, SiMes.HBF₄, SiMes.HPF₆ were prepared according to a previously published protocol.³³ IMes.HCl,³⁴ IMesPic.HCl,³³ IMes.HBF₄,³⁵ IMes.HPF₆,³⁶ SiPr.HCl,³⁷ IPr.HCl,³⁸ IPr.HBr,³⁹ and SiPr.HBr⁴⁰ were prepared according to literature procedures. The iodide salts IPr.HI and SiPr.HI were conveniently obtained by halogen exchange with NaI in acetone from the corresponding chloride salts (Supporting information). Exact ammonia concentration (14.0 to 16.0 M for commercial 28% NH₃) was determined by acid-base titration before use. Identity of prepared complexes was checked by ¹H NMR, including experiments with metal complexes prepared by standard methods as internal references. For ¹H NMR spectra of all complexes in acetone-*d*₆, see Supporting Information.

Procedure A:

imidazol(in)ium halide (1 mmol) was dissolved/suspended in 10 mL of water. The corresponding copper halide (1.5 mmol, 1.5 eq.) was added, the flask was stoppered and degassed by bubbling argon for 5 min. Then, 382 μ L of aqueous ammonia (15.7 mol L⁻¹, 6 eq.) were added with a syringe through the stopper and the reaction vessel was degassed for 1 more minute. The mixture was stirred vigorously for a given time (1 h for IMes, SiMes and IMes, 5h for IPr and SiPr) at RT (chlorides) or 60°C (Br or I). The reaction mixture was transferred to a separating funnel containing 10 mL dichloromethane. Extraction was performed thrice (while extracting, the aqueous layer assumed the deep blue color characteristic of Cu^{II}-ammine complexes). The combined organic phases were dried (K₂CO₃,

this agent also absorbing traces of Cu^{II}) and evaporated. The crude was recrystallised in DCM by the dropwise addition of *n*-pentane.

Large scale preparation of [CuCl(IPr)]:

IPr.HCl (10.626 g, 25 mmol) was dissolved/suspended in 10 mL of water. Freshly prepared CuCl (3.713 g, 37.5 mmol, 1.5 eq.) was added, the flask was stoppered and degassed by bubbling argon for 15 minutes. Then, 9.55 μ L of aqueous ammonia (15.7 mol L⁻¹, 6 eq) were added with a syringe through the stopper and the reaction vessel was degassed for 3 more minutes. The mixture was stirred vigorously at room temperature for 5h. The reaction mixture was transferred to a separating funnel containing 250 mL dichloromethane. Extraction was performed thrice (while extracting, the aqueous layer assumed the deep blue color characteristic of Cu^{II}-ammine complexes). The combined organic phases were dried (K₂CO₃, this agent also absorbing traces of Cu^{II}) and evaporated. The crude was taken up in 100 mL DCM and reprecipitated by the dropwise addition of *n*-pentane (400 mL) during 45 minutes under stirring. The resulting white solid was recovered by filtration, washed with the mother liquor, then with 100 mL of *n*-pentane and dried in vacuo. 10.05 g, 82% yield. ¹H NMR(400 MHz, acetone-*d*₆, ppm): δ 7.71 (s, 2H, CH_{Im}), 7.52 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H, CH_{Ar}), 7.41 (d, *J* = 7.7 Hz, CH_{Ar}), 2.66 (hept, *J* = 7.0 Hz, 4H, CH(CH₃)₂), 1.30 (d, *J* = 7.0 Hz, 12H, CH(CH₃)₂), 1.25 (d, *J* = 7.0 Hz, 12H, CH(CH₃)₂).

Procedure B:

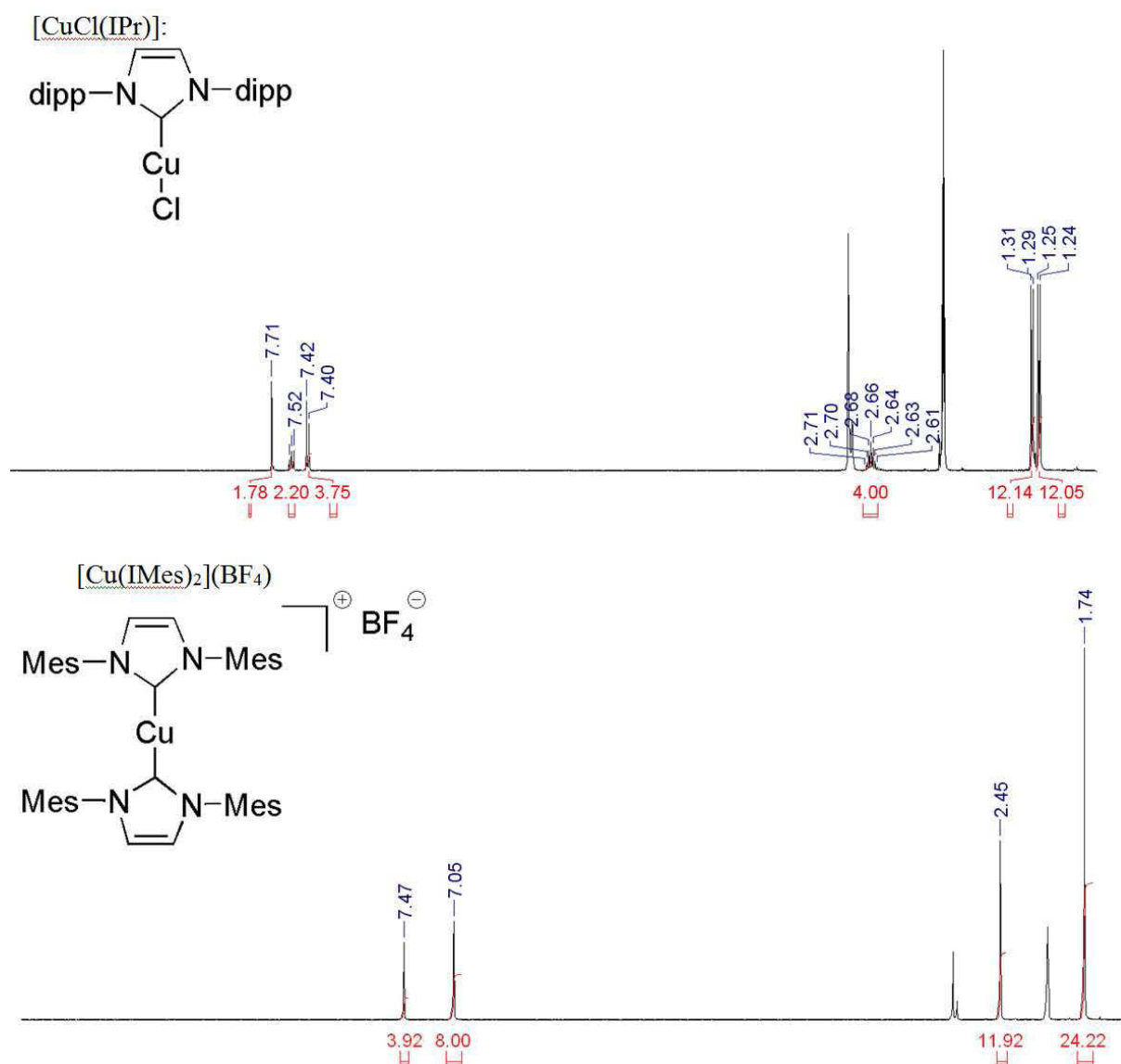
imidazol(in)ium tetrafluoroborate or hexafluorophosphate (1 mmol) was suspended in 5 mL of 96% ethanol. Copper(I) oxide (39 mg, 0.275 mmol, 0.275 eq) was added, the flask was stoppered and degassed by argon bubbling for 5 minutes. Then, 637 μ L of aqueous ammonia (15.7 mol L⁻¹, 10 eq) were added with a syringe through the stopper and the reaction vessel was degassed for 1 more minute. The mixture was stirred vigorously at 40°C for 3h (disappearance of red color of Cu₂O was observed in less than 30 minutes). The resulting suspension was cooled to 0° C. The desired product was recovered as a white powder by filtration, and washings with small amounts of cold ethanol, cold water and cold ethanol.

Large scale preparation of [Cu(SIMes)₂](BF₄):

SIMes.HBF₄ (9.857 g, 25 mmol) and Cu₂O (984 mg, 6.875 mmol, 0.275 eq.) were added to 75 mL 96% ethanol. The flask was stoppered and degassed by argon bubbling for 15

minutes. Then, 15.9 mL of aqueous ammonia (15.7 mol L⁻¹, 10 eq) were added with a syringe through the stopper and the reaction vessel was degassed for 3 more minutes. The mixture, was stirred vigorously at 40°C for 3h. Disappearance of red Cu₂O was observed in 15 minutes. The resulting suspension was cooled to 0° C. The desired product was recovered by filtration, and washings with 30 mL ice-cold ethanol, 30 mL cold water and 30 mL cold ethanol. The resulting a white powder was dried in vacuo. 8.130 g, 85% yield. ¹H NMR(400 MHz, acetone-*d*₆, ppm): δ 6.99 (s, 8H, CH_{Ar}), 4.00 (s, 8H, CH₂), 2.39 (s, 12H, CH₃), 1.91 (s, 24H, CH₃).

Selected spectra from the supporting information



Discussion supplémentaire :

Historiquement, l'ammoniaque a compté parmi les premiers ligands utilisés pour la préparation de complexes métalliques, et particulièrement pour la résolution de la structure et de l'isomérisation de ces espèces. Werner obtient un des premiers prix Nobel de chimie (1913) pour ses travaux ayant permis la compréhension de la géométrie de coordination octaédrique pour les complexes tels que $[\text{Co}(\text{NH}_3)_6]\text{Cl}_3$.⁴¹

La stratégie consistant à utiliser un précurseur totalement soluble dans notre milieu s'est avérée être un choix très judicieux puisque nous avons pu accéder à pas moins de 14 métallo-NHC différents dans des temps allant de 1 h à 5 h (dans le cas des composés les plus encombrés). De plus, nous avons pu isoler nos produits soit par filtration soit par extraction, ce qui permet d'accéder effectivement à ces composés à la fois avec un protocole simple à mettre en place, en des temps de réactions très courts et avec des rendements allant de 60 à 98%.

Quelques semaines après la parution de nos travaux, l'équipe de Cazin a publié une autre méthode simplifiée pour l'accès aux complexes $[\text{Cu}(\text{NHC})\text{X}]$ (X = halogène, déjà évoqué dans la partie I.1.a de ce mémoire).^{11b} Ils rapportent l'utilisation de carbonate ($\text{pK}_a \text{HCO}_3^- = 10,33$ une base de force comparable avec l'ammoniaque $\text{pK}_a \text{NH}_4^+ = 9,25$) en tant que base pour cette même métallation directe de précurseurs NHC classiques. Cette fois-ci, le solvant de réaction est l'acétone, et Cu-NHC sont isolés par filtration sur silice puis recristallisés.

La manipulation de précurseurs métalliques du cuivre au degré d'oxydation +I requiert souvent des précautions pour éviter son oxydation (introduction de ligands stabilisant ce degré d'oxydation, manipulation sous atmosphère inerte, ajout de réducteur dans le milieu, voir la partie I.4.d. Une limitation à notre méthode est l'obligation de travailler sous atmosphère d'argon. Dans les travaux publiés par l'équipe de Cazin, il est justement précisé que leur réaction de métallation au carbonate est réalisable en conditions relativement aérobiques (solvants non-dégazés, mais contenant fermés). D'une part, pour notre méthode, il est bien connu que le complexe diamminecuivre(I) intermédiaire est facilement oxydable en

cuivre(II). D'autre part, pour la méthode de Cazin *et al.*, une des réactions décrite dans leur publication peut potentiellement nous permettre de comprendre pourquoi, dans leur cas, le dioxygène dissous n'oxyde pas le cuivre(I) en cuivre(II).

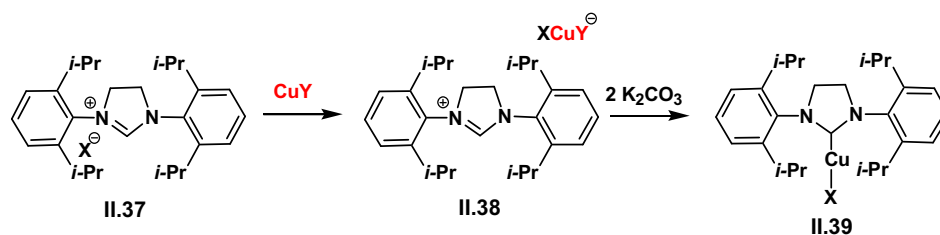


Figure II. 6 : Intermédiaire isolé par Cazin

En effet, en absence de carbonate, ils ont pu isoler l'intermédiaire **II.38**. Nous pensons que la formation du précurseur type $[\text{SIPrH}][\text{CuX}_2]$ peu soluble et dans lequel le cuivre est présent sous la forme d'un anion complexe relativement peu sensible à l'oxydation pourrait permettre la protection du cuivre au degré d'oxydation +I réagissant lentement avec le carbonate et évitant ainsi l'oxydation du métal. Lorsque nous avons réalisé la synthèse de $[\text{Cu}(\text{IPr})\text{Cl}]$ par la méthode au carbonate nous avons pu observer un dégagement gazeux nous laissant penser que peut être cette méthode de métallation pourrait passer par un intermédiaire NHC- CO_2 comme celui décrit par l'équipe de Taton déjà évoqué dans la partie I.4.d de ce mémoire.^{18b} Si les conditions de Cazin sont effectivement faciles à mettre en œuvre au laboratoire (24 heures à 60°C dans la procédure générale), les conditions que nous rapportons sont encore plus rapides et douces.

Dans notre cas, il est utile de mentionner que l'oxydabilité du complexe diaminecuivre(I) peut être aussi avantageuse en synthèse puisqu'elle permet l'élimination facile de l'excès de cuivre(I), au moment de l'isolement du produit, avec la formation, très visible à l'œil nu, du complexe bleu roi $[\text{Cu}(\text{NH}_3)_4]^{2+}$. En effet, que ce soit pour l'isolement des produits de synthèses des composés hétéroleptiques (extraction) ou homoleptiques (filtration), la phase aqueuse résultant du traitement est visiblement bleue (Figure II.7).

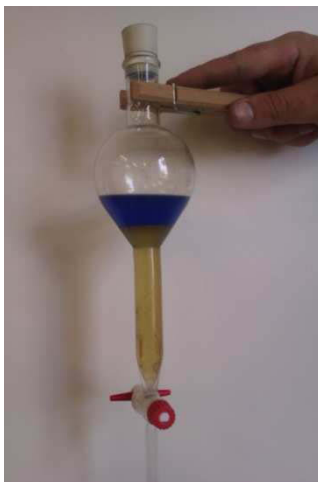


Figure II. 7: Isolement des composés hétéroleptiques

Comme nous avons pu le voir dans le schéma 3 de la publication présentée ci-dessus, cette méthode est également applicable aux précurseurs de NHC chélatants. L'équipe de Danopoulos avait publié la synthèse d'un composé analogue, **II.44**, comportant des ligands bromido en présence d'oxyde de cuivre(I),²² mais le complexe portant le ligands chlorido discuté dans ce chapitre n'était pas connu jusqu'à des travaux antérieurs de l'équipe publiés en 2010.²⁸ Après une première étape de métallation à l'oxyde d'argent dans le DCM, ils avaient pu obtenir des cristaux de **II.41**, complexe de structure dimérique bis- μ -chlorido sans interaction métal-métal (Figure I.38 et I.39). Lors des premières tentatives de transmétallation en présence de chlorure de cuivre(I), et sous atmosphère inerte, ils n'ont pu accéder au composé **II.43** souhaité, probablement en raison de l'oxydation (suivie d'une décomposition) du complexe de cuivre(I) souhaité par le chlorure d'argent libéré après transmétallation.²⁸ C'est l'utilisation du thiophénolate de cuivre(I) **II.42** qui leurs a finalement permis d'accéder au composé **II.43** avec un rendement de 82% (avec la formation concomitante de thiophénolate d'argent).

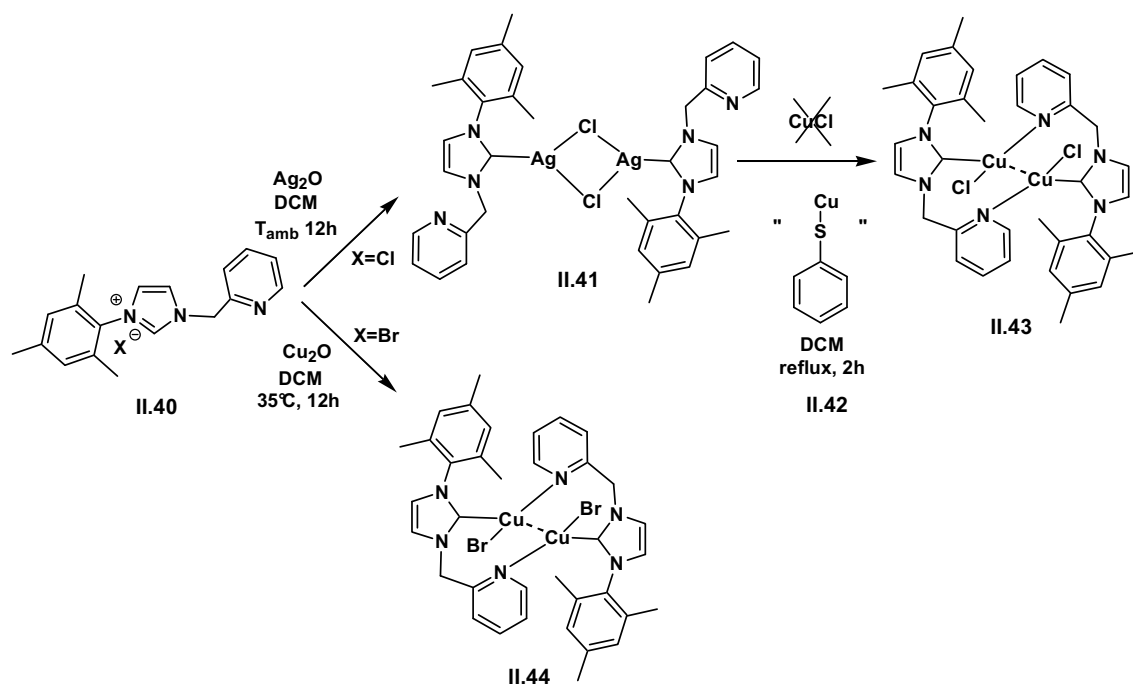
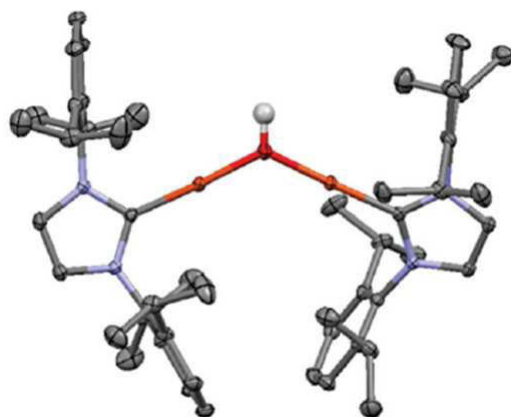


Figure II. 8 Synthèse de complexes dinucléaire de cuivre

Ainsi, cette nouvelle méthode de métallation au cuivre en milieu ammoniacal semble plus intéressante pour l'accès à ce type de composé chélatant, puisque ce produit est obtenu en une seule étape, avec de bons rendements et des temps de réaction courts à température ambiante. Frederick Lacemon, un stagiaire de master 2 recherche ayant travaillé cette année dans notre équipe, a pu utiliser cette nouvelle méthode pour la synthèse de complexes analogues au complexe dimérique **II.43** de la Figure II.8 comportant des groupements picolyle substitués en para de l'azote pour moduler les propriétés de luminescence de ces différents composés.⁴² Pour ce type d'étude, le fait de ne pas utiliser d'intermédiaire argenté est un avantage important. En effet, les traces d'argent dans les complexes finaux sont susceptibles de perturber l'analyse de leurs propriétés photophysiques.

Lors des travaux réalisés sur la métallation au cuivre en milieu ammoniacal, Houssein Ibrahim, chercheur post-doc de notre équipe, a pu synthétiser un nouveau composé lors de tentatives de synthèse du complexe homoleptique $[\text{Cu}(\text{IPr})_2]\text{BF}_4$ **II.45**. Lors de l'ajout du brut réactionnel (IPr.HBF_4 en présence de cuivre ammoniacal dans l'éthanol) dans un grand volume d'eau (donc un large excès), il a pu observer la formation immédiate d'un précipité dont les signatures en RMN nous indiquaient qu'il y avait deux produits, dont le majoritaire (à 95%) n'était pas connu dans la littérature. Si la spectroscopie infra-rouge nous indiquait la présence de la bande de caractéristique de l'ion BF_4^- , la signature RMN était très différente de celle du complexe homoleptique cationique attendu. C'est la structure par diffraction des

rayons X obtenue après triage manuel des deux types de cristaux obtenus qui nous a permis de connaître avec certitude la nature de ce nouveau complexe à l'état solide. Il s'agit du complexe μ -hydroxo dont la structure cristallographique est présentée dans Figure II.9 (II.45). L'équipe de Nolan avait déjà rapporté une structure très similaire dans le cas du complexe d'or correspondant. Ce nouveau complexe a été publié indépendamment et est actif en catalyse de la CuAAC.⁴³



II.45

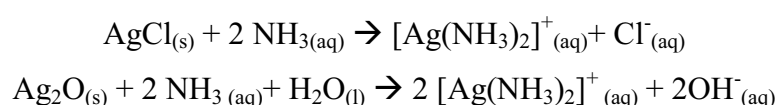
Figure II. 9: complexe dinucléaire μ -hydroxo décrit par notre équipe (le contre ion et la plupart des atomes d'hydrogènes ne sont pas représentés)

3. Synthèse des complexes Ag-NHC en milieu ammoniacal

Après nous être intéressé à la synthèse des complexes Cu-NHC en milieu ammoniacal, nous avons décidé d'étendre la méthode à un autre membre de la 11^{ème} colonne, l'argent. Nous avons vu dans l'introduction que bien que des techniques efficaces, tel que la méthode de Lin,⁴⁴ soit déjà largement disponibles pour la métallation de sels d'azolium, des limitations ont été observées pour les synthèses de certains composés. L'utilisation du dichlorométhane peut déjà être en soi, une limitation à cette méthode. Dans le cas d'une synthèse à grande échelle, par exemple, l'utilisation d'une grande quantité de solvant halogéné est problématique (sel d'imidazolium à 0,02 mol L⁻¹ dans les conditions initiales décrites par Lin). De plus, lorsque les sels d'imidazoli(ni)im ne sont pas solubles dans les solvants chlorés, la réaction peut être réalisée dans des solvants alcooliques mais, cette fois, à reflux et sur des durées de plusieurs heures.⁴⁵

Voulant suivre le même protocole que précédemment (voir publication), lors des premiers essais, le chlorure d'argent a été choisi comme précurseur métallique. Mais sa trop faible solubilité ne nous a pas permis d'accéder aux composés souhaités dans des temps

raisonnables (réactions incomplètes même après plusieurs heures). Notre méthode de métallation à l'ammoniaque étant basée sur la synthèse d'un précurseur métallique hydrosoluble, nous nous sommes tournés vers le réactif de Tollens. La préparation de $[\text{Ag}(\text{NH}_3)_2]^+$ à partir de l'oxyde d'argent est connue depuis plus de 130 ans et a été largement utilisée en analyse fonctionnelle organique.⁴⁶ Ce protocole diffère donc de celui proposé dans la publication sur le cuivre, l'argent(I) n'étant pas oxydable à l'air, il est alors possible de préparer séparément des solutions de $[\text{Ag}(\text{NH}_3)_2]^+$ (à noter que le réactif de Tollens n'est pas commercial, car même s'il est possible de conserver les solutions quelques temps, il est mieux de le préparer fraîchement).



Pour ce faire, l'oxyde d'argent (solide noir) est directement introduit dans de l'ammoniaque : on obtient une solution limpide après disparition totale du solide. Dans un premier temps, nous avons souhaité réaliser ces nouveaux exemples de métallation sur les composés non fonctionnalisés présentés dans la Figure II.13.

Un léger excès (1,1 équivalent) de réactif de Tollens est ajouté directement sur les sels d'imidazoli(ni)ums préalablement mis en suspension ou dissous dans l'eau. Si en début de réaction, le sel n'est pas complètement dissous, on peut tout de même observer une précipitation du complexe dès l'ajout de l'argent en milieu ammoniacal.

Lorsque nous avons réalisé cette expérience sur les précurseurs (S)IPr.HCl nous avons observé la formation exclusive des complexes hétéroleptiques **II.56** et **II.57** (Figure II.12) correspondants, exactement comme lors de nos travaux sur le cuivre. Dans le cas des sels de (S)IMes.HCl nous avons observé la formation de deux produits en réalisant une ^1H RMN dans l'acétone- d_6 : les produit hétéroleptiques **II.50** et **II.53** en tant que produits majoritaires, et en moyenne 10% d'espèces homoleptiques **II.51** et **II.54** respectivement (difficilement séparables).

Nous nous sommes par la suite intéressés à la synthèse des composés homoleptiques. Pour cela, comme dans le cas de la méthode de métallation au cuivre, nous avons effectué un échange du contre-ion halogénure pour un contre-ion non-coordinant, l'hexafluorophosphate (voir partie 1. de ce chapitre). Dans un premier temps, nous avons mis en suspension le sels SIMes.HPF₆ dans l'éthanol et ajouté un demi-équivalent de réactif métallique préalablement formé. Même si, dans ce dernier cas, la réaction était complète au bout de 3h nous avons

finalement choisi de réaliser cette expérience *one-pot*. SIMes.HPF₆ et IMes.HPF₆ ont donc été mis en suspension en présence de l'oxyde d'argent dans l'éthanol résultant en un milieu hétérogène noir. Après l'ajout de 10 équivalents d'ammoniaque, nous avons pu observer la disparition de la couleur noire en moins de 30 secondes, et 30 min après ce changement de couleur les sels d'hexafluorophosphate des complexes homoleptiques **II.52** [Ag(SIMes)₂]PF₆ et **II.55** [Ag(IMes)₂]PF₆ ont pu être isolés purs par simple filtration. Ces exemples ont été réalisés sur une échelle de l'ordre de la millimole et les rendements sont de 94% et 95%, respectivement.

La possibilité de travailler dans des milieux alcooliques ou aqueux est très intéressante, car même si certains des précurseurs NHC présentés ne sont pas totalement dissous en début de réaction, la réaction est terminée dans des temps très courts (de 10 à 30 min) et les produits sont isolés par simple filtration.

Ensuite nous nous sommes intéressés aux sels d'imidazoli(ni)um portants des noyaux 2,6-diisopropylphényle. Si le premier essai avait pour but la synthèse du complexe homoleptique **II.49** [Ag(IPr)₂]PF₆, le suivi en RMN du proton de la réaction a mis à l'évidence le fait que nous n'avions transformé que la moitié du substrat et que l'autre moitié était une espèce ne correspondant pas, d'après ses caractéristiques en RMN, à tous les composés [Ag(IPr)L]^{0/+} connus dont la formation est envisageable dans le milieu réactionnel (L = IPr, ⁻OH, ⁻OEt). Par analogie avec le mécanisme de formation postulé pour le complexe [Cu₂(IPr)₂μ-OH]⁺ évoqué plus haut, nous avons pensé que cette espèce était le complexe **II.47** [Ag(IPr)NH₃]PF₆.

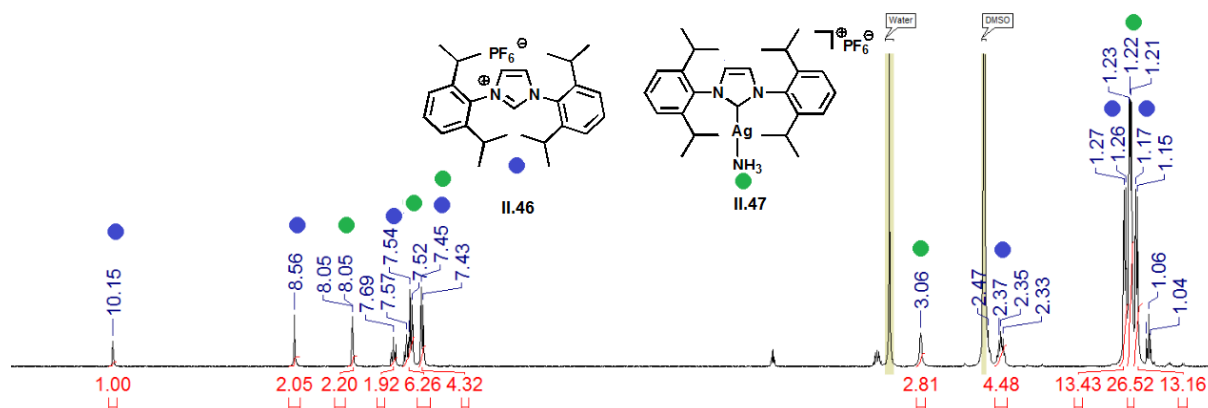


Figure II. 10: spectre ¹H RMN (DMSO-d₆) du brut obtenu en travaillant avec 0.5eq d'argent lors de la métallation de IPr.HPF₆

En nous appuyant encore une fois sur nos résultats concernant le cuivre, nous avons souhaité synthétiser un complexe dinucléaire μ-hydroxo à partir de IPr.HPF₆. Pour cela nous avons donc travaillé avec une quantité stœchiométrique d'argent et de sel d'azolium et obtenu

l'intermédiaire **II.47**. Sans l'isoler, nous avons ajouté de l'eau glacée au milieu réactionnel et agité pendant 15 min. Nous avons alors analysé le brut obtenu et observé des signatures RMN (proton et carbone) identiques à celles de départ **II.47**. Si dans le cas de la synthèse de complexes de cuivre l'intermédiaire $[\text{Cu}(\text{IPr})(\text{NH}_3)]\text{BF}_4$ n'était pas suffisamment stable (notamment par rapport à l'oxydation) pour être isolé, dans le cadre de nos travaux sur les complexes d'argent cet intermédiaire **II.47** semble relativement robuste, nous avons décidé d'essayer de l'isoler. Pour cela nous avons réalisé la réaction (décrite dans la Figure II.11) en conditions plus diluées (pour éviter la formation du composé homoleptique), et en précipitant l'intermédiaire directement dans le milieu réactionnel (ajout d'un mélange de pentane et d'éther). La caractérisation ^1H RMN nous a indiqué la présence de ~10% de complexe homoleptique **II.49**. Nous avons cristallisé cet échantillon, et lors, du tri des cristaux nous avons malheureusement isolé l'espèce minoritaire **II.49** dont la structure obtenue par diffraction des rayons X (par Régis Guillot à l'ICMMO) est donnée dans la Figure II.11.

Nous nous sommes ensuite demandé si en travaillant à reflux de l'eau nous pouvions obtenir **II.49** $[\text{Ag}(\text{IPr})_2]\text{PF}_6$.⁴⁷ Une fois l'eau ajoutée, nous avons observé la formation quantitative du complexe homoleptique (Figure II.11).

Par la suite, nous avons alors voulu obtenir **II.48** en *one-pot* à partir du sel d'imidazolium **II.46**. Le ligand thiophénolato constitue un premier exemple de ligand anionique non-carbénique considéré pour étendre la portée de notre méthode. Ce complexe existe déjà dans la littérature et a été obtenu à partir d'un intermédiaire $[\text{Ag}(\text{IPr})\text{OAc}]$ par réaction avec des substrats silylés.⁴⁸ Si la méthode décrite par cette équipe permet effectivement d'effectuer un échange de ligand (introduction d'azoture et de thiophénol), ces réactions ont été rapportées en milieu strictement anaérobique (boîte à gants). Avec notre intermédiaire **II.47**, nous avons pu accéder à **II.48** en 30 min en travaillant en contenant ouvert. Les caractérisations ^1H RMN sont identiques à la littérature et nous indique la formation d'un seul composé issue de la transformation quantitative du complexe **II.47**.

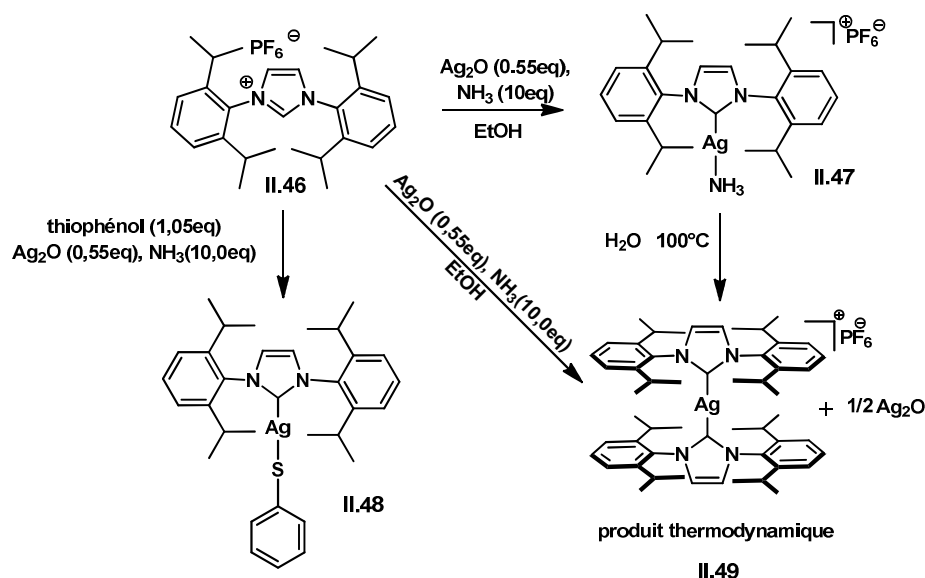


Figure II. 11: Formation de **II.48** et **II.49**

Un récapitulatif des conditions réactionnelles pour la synthèse des différents composés présentés dans cette partie est donné dans la partie expérimentale de ce chapitre. Le bilan des composés ayant été synthétisés par ces méthodes est donné dans la Figure II.12. D'autres composés seront synthétisés prochainement afin de compléter exhaustivement ces exemples.

L'intermédiaire **II.47** sera étudié très prochainement afin de déterminer quels sont les ligands qu'il est possible d'introduire en lieu et place de NH_3 . L'introduction de ligands de nature diverse pourrait ouvrir des perspectives pour de nouvelles applications. La faisabilité de cette stratégie est appuyée par le succès du premier exemple, avec le thiophénolate, que nous venons de discuter. Il est à noter, qu'il n'existe actuellement, à notre connaissance, pas de méthodes de synthèse *one-pot* de complexes hétéroleptiques neutres NHC-Ag-L (où L est un ligand anionique). La facilitation de l'accès synthétique à des séries de complexes Ag-NHC, qui pourrait être utile, par exemple, dans le cadre d'études de l'activité antibactérienne de ces complexes Ag-NHC modifiés (voir partie V.2).

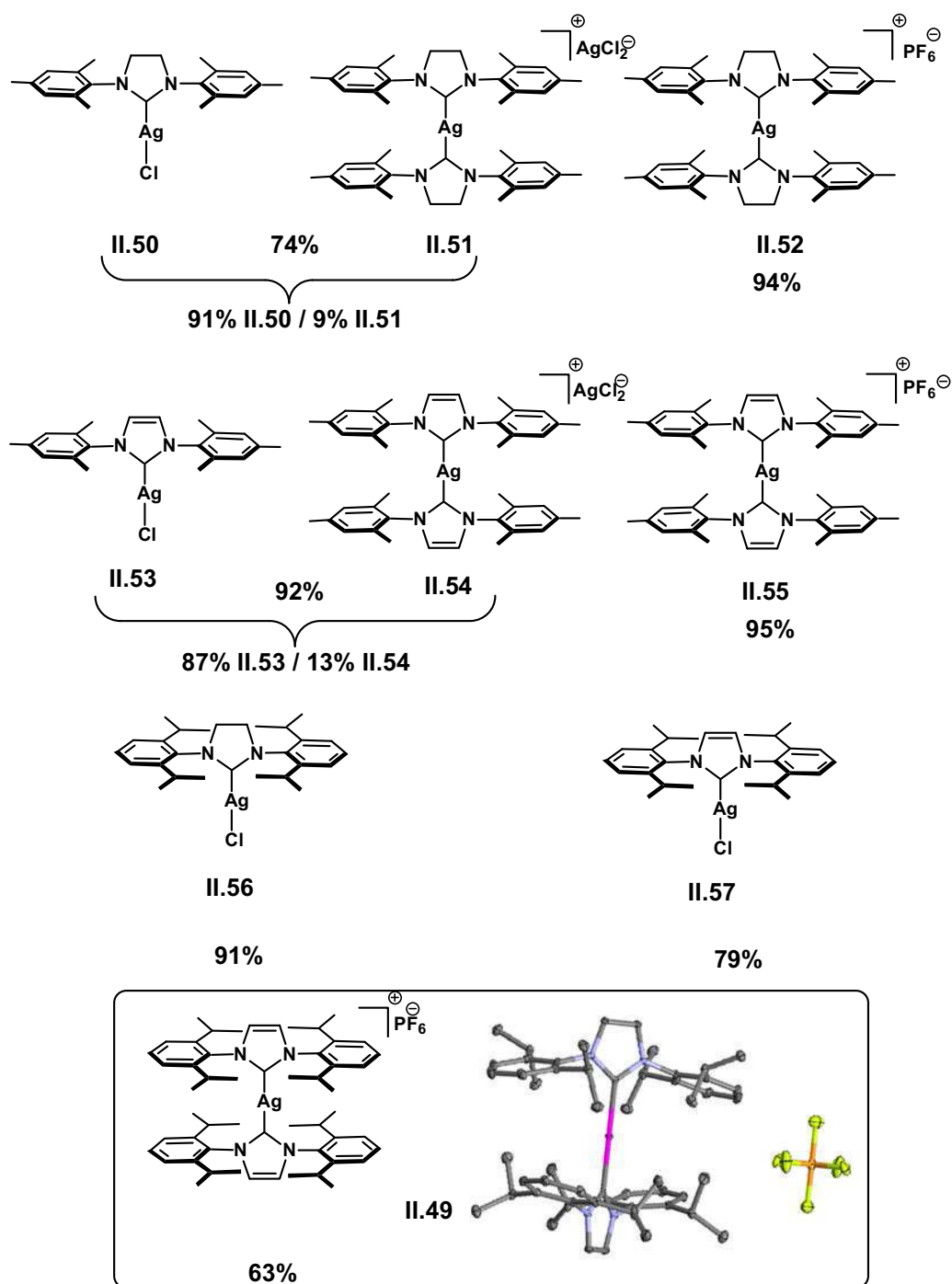


Figure II. 12: résumé des rendements des synthèses de complexes d'argent par la méthode à l'ammoniaque

4. Experimental section:

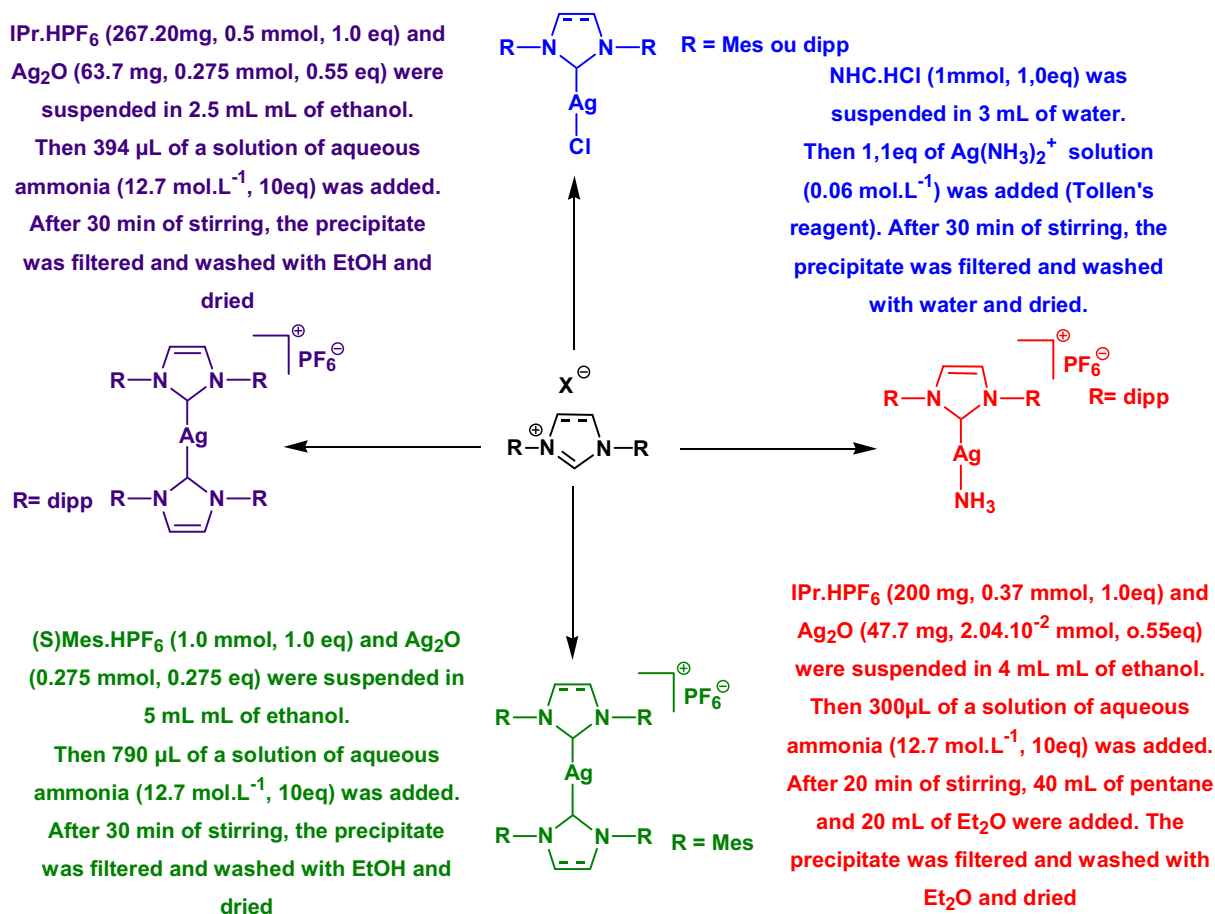


Figure II. 13: Synthesis of the compounds presented in this chapter

II.49 cristallizes in an orthorhombic system with parameters: $a = 21.3449$; $b = 25.5024$; $c = 37.0135$. The Ag-C_{carbene} distance is 2.124 Å.

Spectroscopic data of **II.50**,⁴⁹ **II.51**,⁵⁰ **II.53**,⁴⁹ **II.54**,⁴⁹ **II.55**,⁴⁷ **II.56**,⁴⁹ **II.57**⁴⁷ and **II.49**⁴⁷ and are consistent with those reported in the literature.

The synthesis of **II.52** was not previously reported. Its synthesis was achieved following the purple strategy (Figure II.13) and the spectroscopic data are given here: **Yield:** 95%. **¹H NMR (400 MHz, DMSO):** δ (ppm) = 6.97 (s, 8H, CH_{arom}), 3.96 (s, 8H, CH_{imi}), 2.42 (s, 12H, CH_{3para}), 1.89 (s, 24H, CH_{3ortho}); **¹³C NMR (100 MHz, DMSO):** δ (ppm) = 205.5 (2 \times d, ¹J_{C-Ag} = 166/192 Hz, C_{carbene}), [137.8, 135.2, 134.8 (C_{qAr})], 129.0 (CH_{aro}), 50.8 (d, ³J_{Ag-C} = 6.1 Hz, CH_{imi}), [20.7, 16.8 (CH₃)]; **IR** ν (cm⁻¹): 2963, 1653, 1505, 1457, 1278, 834.

The synthesis of **II.47** was achieved following the red strategy (Figure II.13) and the spectroscopic data are given here Synthesis: **Yield:** 84%. **¹H NMR (400 MHz, DMSO):** δ (ppm) = 8.05 (d, 8H, CH_{aro}, ⁴*J* = 1.6 Hz), 7.58 (t, 2H, CH_{aro}, *J* = 7.7 Hz), 7.44 (d, 4H, CH_{aro}, *J* = 7.7 Hz), 3.08 (broad, 3H, NH₃), 1.22 (s, 24H, CH(CH₃)₂) CH(CH₃)₂ are masked by the DMSO signal ; **¹³C NMR (100 MHz, DMSO):** δ (ppm) = 205.5 (2 × d, ¹*J*_{C-Ag} = 229/264 Hz, C_{carbene}), [145.3, 134.6 (C_{qAr})], [130.5, 125.2, 124.2 (CH_{aro})], 28.3 (CH(CH₃)₂), [24.4, 23.5 (CH(CH₃)₂)]; **IR** ν (cm⁻¹): 3395, 2964, 1700, 1653, 1472, 1457, 843.

¹H NMR spectrum of **II.48** is consistent with this reported in the literature⁴⁸ : **¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆)** : δ (ppm) = 184.0 (2 × d, ¹*J*_{C-Ag} = 194.0/222.4 Hz, C_{carbene}), [146.0, 145.4, 144.8, 134.7 (C_{qAr})], [131.8, 130.8, 127.3, 124.1, 124.6, 120.7 (CH_{aro})], [28.6, 28.3 (CH(CH₃)₂)], [24.3, 24.1, 23.5, 23.1] (CH(CH₃)₂); **IR** ν (cm⁻¹): 3068, 2963, 1578, 1469, 1087, 1021, 800.

Références bibliographiques :

1. Arduengo III, A. J.; Krafczyk, R.; Schmutzler, R.; Craig, H. A.; Goerlich, J. R.; Marshall, W. J.; Unverzagt, M., Imidazolylienes, imidazolinylienes and imidazolidines. *Tetrahedron* **1999**, 55 (51), 14523-14534.
2. Denk, M. K.; Krause, M. J.; Niyogi, D. F.; Gill, N. K., Reaction of 1,2-dibromoethane with primary amines: formation of N,N'-disubstituted ethylenediamines RNH-CH₂CH₂-NHR and homologous polyamines RNH-[CH₂CH₂NR]_n-H. *Tetrahedron* **2003**, 59 (38), 7565-7570.
3. Dinger, M. B.; Nieczypor, P.; Mol, J. C., Adamantyl-Substituted N-Heterocyclic Carbene Ligands in Second-Generation Grubbs-Type Metathesis Catalysts. *Organometallics* **2003**, 22 (25), 5291-5296.
4. (a) Kuhn, N.; Kratz, T., Synthesis of Imidazol-2-ylidenes by Reduction of Imidazole-2(3H)-thiones. *Synthesis* **1993**, 1993 (06), 561-562; (b) Benhamou, L.; Chardon, E.; Lavigne, G.; Bellemin-Lapponnaz, S.; César, V., Synthetic Routes to N-Heterocyclic Carbene Precursors. *Chem. Rev.* **2011**, 111 (4), 2705-2733; (c) Delaude, L.; Szypa, M.; Demonceau, A.; Noels, A. F., New In situ Generated Ruthenium Catalysts Bearing N-Heterocyclic Carbene Ligands for the Ring-Opening Metathesis Polymerization of Cyclooctene. *Adv. Synth. Catal.* **2002**, 344 (6-7), 749-756; (d) Paczal, A.; Bényei, A. C.; Kotschy, A., Modular Synthesis of Heterocyclic Carbene Precursors. *J. Org. Chem.* **2006**, 71 (16), 5969-5979.
5. (a) Jazzar, R.; Liang, H.; Donnadiou, B.; Bertrand, G., A new synthetic method for the preparation of protonated-NHCs and related compounds. *J. Organomet. Chem.* **2006**, 691 (14), 3201-3205; (b) Jazzar, R.; Bourg, J. B.; Dewhurst, R. D.; Donnadiou, B.; Bertrand, G., Intramolecular "Hydroiminiumation and -amidiniumation" of Alkenes: A Convenient, Flexible, and Scalable Route to Cyclic Iminium and Imidazolinium Salts. *J. Org. Chem.* **2007**, 72 (9), 3492-3499; (c) Kuhn, K. M.; Grubbs, R. H., A Facile Preparation of Imidazolinium Chlorides. *Org. Lett.* **2008**, 10 (10), 2075-2077.
6. (a) Opalka, S. M.; Park, J. K.; Longstreet, A. R.; McQuade, D. T., Continuous Synthesis and Use of N-Heterocyclic Carbene Copper(I) Complexes from Insoluble Cu₂O. *Org. Lett.* **2013**, 15 (5), 996-999; (b) Aidouni, A.; Bendahou, S.; Demonceau, A.; Delaude, L., Facile Microwave-Assisted Synthesis of Cyclic Amidinium Salts. *J. Comb. Chem.* **2008**, 10 (6), 886-892.
7. (a) Mayr, M.; Buchmeiser, M. R.; Wurst, K., Synthesis of a Silica-Based Heterogeneous Second Generation Grubbs Catalyst. *Adv. Synth. Catal.* **2002**, 344 (6-7), 712-719; (b) Hong, S. H.; Grubbs, R. H., Highly Active Water-Soluble Olefin Metathesis Catalyst. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128 (11), 3508-3509.
8. Roche, S. P.; Teyssot, M. L.; Gautier, A., Synthesis of 1,2 diamines under environmentally benign conditions: application for the preparation of imidazolidiniums. *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 1265-1268.
9. Lake, B. R. M.; Bullough, E. K.; Williams, T. J.; Whitwood, A. C.; Little, M. A.; Willans, C. E., Simple and versatile selective synthesis of neutral and cationic copper(I) N-heterocyclic carbene complexes using an electrochemical procedure. *Chem. Commun.* **2012**, 48, 4887-4889.

10. (a) Arduengo, A. J.; Harlow, R. L.; Kline, M., A stable crystalline carbene. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 361-363; (b) Arduengo, A. J.; Goerlich, J. R.; Marshall, W. J., A stable diaminocarbene. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117* (44), 11027-11028.
11. (a) Visbal, R.; Laguna, A.; Gimeno, M. C., Simple and efficient synthesis of [MCl(NHC)] (M = Au, Ag) complexes. *Chem. Commun.* **2013**, *49* (50), 5642-5644; (b) Santoro, O.; Collado, A.; Slawin, A. M. Z.; Nolan, S. P.; Cazin, C. S. J., A general synthetic route to [Cu(X)(NHC)] (NHC = N-heterocyclic carbene, X = Cl, Br, I) complexes. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 10483-10485.
12. Mironov, I. V., Stability of diammine and chloroammine gold(I) complexes in aqueous solution. *Russ. J. Inorg. Chem.* **2007**, *52* (6), 960-962.
13. Nugent, W. A., Black Swan Events in Organic Synthesis. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 8936-8949.
14. (a) Nolan, S. P.; Diez-Gonzales, S., N-Heterocyclic Carbene-Copper Complexes *Aldrichimica Acta* **2008**, *41*, 43-51; (b) Diez-Gonzalez, S.; Marion, N.; Nolan, S. P., N-Heterocyclic Carbenes in Late Transition Metal Catalysis. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 3612-3676; (c) Egbert, J. D.; Cazin, C. S. J.; Nolan, S. P., Copper N-heterocyclic carbene complexes in catalysis. *Catal. Sci. Technol.* **2013**, *3*, 912-926; (d) Ison, E. A.; Ison, A., Synthesis of Well-Defined Copper N-Heterocyclic Carbene Complexes and Their Use as Catalysts for a "Click Reaction": A Multistep Experiment That Emphasizes the Role of Catalysis in Green Chemistry. *J. Chem. Educ.* **2012**, *89*, 1575-1577.
15. Furst, M. R. L.; Cazin, C. S. J., Copper N-heterocyclic carbene (NHC) complexes as carbene transfer reagents. *Chemical Communications* **2010**, *46*, 6924-6925.
16. Arduengo, A. J.; Dias, H. V. R.; Calabrese, J. C.; Davidson, F., Homoleptic carbene-silver(I) and carbene-copper(I) complexes. *Organometallic* **1993**, *12*, 3405-3409.
17. (a) Okamoto, S.; Tominaga, S.; Saino, N.; Kase, K.; Shimoda, K., Allylic substitution reactions with Grignard reagents catalyzed by imidazolium and 4,5-dihydroimidazolium carbene-CuCl complexes. *J. Organomet. Chem.* **2005**, *690*, 6001-6007; (b) Diez-Gonzalez, S.; Escudero-Adan, E. C.; Benet-Buchholz, J.; Stevens, E. D.; Slawin, A. M. Z.; Nolan, S. P., (NHC)CuX complexes: Synthesis, characterization and catalytic activities in reduction reactions and Click Chemistry. On the advantage of using well-defined catalytic systems. *Dalton Trans.* **2010**, *39*, 7595-7606; (c) Diez-Gonzalez, S.; Stevens, E. D.; Nolan, S. P., A (NHC)CuCl complex as a latent Click catalyst. *Chem. Commun.* **2008**, 4747-4749; (d) Goj, L. A.; Blue, E. D.; Delp, S. A.; Gunnoe, T. B.; Cundari, T. R.; Pierpont, A. W.; Petersen, J. L.; Boyle, P. D., Chemistry surrounding monomeric copper(I) methyl, phenyl, anilido, ethoxide, and phenoxide complexes supported by N-heterocyclic carbene ligands: Reactivity consistent with both early and late transition metal systems. *Inorg. Chem.* **2006**, *45*, 9032-9045; (e) Jurkauskas, V.; Sadighi, J. P.; Buchwald, S. L., Conjugate reduction of α,β -unsaturated carbonyl compounds catalyzed by a copper carbene complex. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2417-2420; (f) Kaur, H.; Zinn, F. K.; Stevens, E. D.; Nolan, S. P., (NHC)Cu-I (NHC = N-heterocyclic carbene) complexes as efficient catalysts for the reduction of carbonyl compounds. *Organometallic* **2004**, *23*, 1157-1160; (g) Liu, J.; Zhang, R.; Wang, S.; Sun, W.; Xia, C., A General and Efficient Copper Catalyst for the Double Carbonylation Reaction. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1321-1324.
18. (a) Zhu, S.; Liang, R.; Jiang, H., A direct and practical approach for the synthesis of N-heterocyclic carbene coinage metal complexes. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 7949-7955; (b) Fevre, M.; Pinaud, J.; Leteneur, A.; Gnanou, Y.; Vignolle, J.; Taton, D.; Miqueu, K.; Sotiropoulos, J.-M., Imidazol(in)ium Hydrogen Carbonates as a Genuine Source of N-Heterocyclic Carbenes (NHCs): Applications to the Facile Preparation of NHC Metal Complexes and to NHC-Organocatalyzed Molecular and Macromolecular Syntheses. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 6776-6784; (c) Le Gall, T.; Baltatu, S.; Collins, S. K., Synthesis of Mono- and Bis-N-Heterocyclic Carbene Copper(I) Complexes via Decarboxylative Generation of Carbenes. *Synthesis* **2011**, 3687-3691; (d) Olszewski, T. K.; Jaskólska, D. E., Imidazol(in)ium-2-Carboxylates as Efficient Precursors to N-Heterocyclic Carbene Complexes of Copper and Silver. *Heteroatom. Chem.* **2012**, *23*, 605-609.
19. Opalka, S. M.; Park, J. K.; Longstreet, A. R.; McQuade, D. T., Continuous Synthesis and Use of N-Heterocyclic Carbene Copper(I) Complexes from Insoluble Cu₂O. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 966-999.
20. Landers, B.; Navarro, O., Microwave-Assisted Synthesis of (N-Heterocyclic carbene)MCl Complexes of Group 11 Metals. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2012**, 2980-2982.
21. Lin, J. C. Y.; Huang, R. T. W.; Lee, C. S.; Bhattacharyya, A.; Hwang, W. S.; Lin, I. J. B., Coinage Metal-N-Heterocyclic Carbene Complexes. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 3561-3598.
22. Tulloch, A. A. D.; Danopoulos, A. A.; Kleinhenz, S.; Light, M. E.; Hursthouse, M. B.; Eastham, G., Structural Diversity in Pyridine-N-Functionalized Carbene Copper(I) Complexes. *Organometallic* **2001**, *20*, 2027-2031.
23. (a) Citadelle, C. A.; Le Nouy, E.; Bisaro, F.; Slawin, A. M. Z.; Cazin, C. S. J., Simple and versatile synthesis of copper and silver N-heterocyclic carbene complexes in water or organic solvents. *Dalton Trans.* **2010**, *39*, 4489-4491; (b) Chun, J.; Lee, H. S.; Jung, I. G.; Lee, S. W.; Kim, H. J.; Son, S. U., Cu₂O: A Versatile Reagent for Base-Free Direct Synthesis of NHC-Copper Complexes and Decoration of 3D-MOF with Coordinatively Unsaturated NHC-Copper Species. *Organometallic* **2010**, *29*, 1518-1521; (c) McLean, A. P.;

- Neuhardt, E. A.; St. John, J. P.; Findlater, M.; Abernethy, C. D., Benchtop synthesis and crystal structure determination of a monomeric N-heterocyclic carbene complex of copper(I) chloride. *Transition Met Chem* **2010**, *35*, 415-418.
24. (a) Hospital, A.; Gibard, C.; Gaulier, C.; Nauton, L.; Thery, V.; El-Ghozzi, M.; Avignant, D.; Cisnetti, F.; Gautier, A., Access to functionalised silver(I) and gold(I) N-heterocyclic carbenes by 2+3 dipolar cycloadditions. *Dalton Trans.* **2012**, *41*, 6803-6812; (b) Gaulier, C.; Hospital, A.; Legeret, B.; Delmas, A. F.; Aucagne, V.; Cisnetti, F.; Gautier, A., A water soluble Cu-I-NHC for CuAAC ligation of unprotected peptides under open air conditions. *Chem. Comm.* **2012**, *48*, 4005-4007.
25. Higgins, E. M.; Sherwood, J. A.; Lindsay, A. G.; Armstrong, J.; Massey, R. S.; Alder, R. W.; O'Donoghue, A. C., pK_as of the conjugate acids of N-heterocyclic carbenes in water. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 1559-1561.
26. Solis, J. S.; Hefter, G.; May, P. M., Chemical Speciation in the Copper (I)-Ammonia-Chloride System. *Aust. J. Chem.* **1995**, *48*, 1283-1292.
27. Bantu, B.; Wang, D. R.; Wurst, K.; Buchmeiser, M. R., Copper(I) 1,3-R-2-3,4,5,6-tetrahydropyrimidin-2-ylidenes (R = mesityl, 2-propyl): synthesis, X-ray structures, immobilization and catalytic activity. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 12145-12152.
28. Cisnetti, F.; Lemoine, P.; El-Ghozzi, M.; Avignant, D.; Gautier, A., Copper(I) thiophenolate in copper N-heterocyclic carbene preparation. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 5226-5229.
29. Díez-González, S.; Stevens, E. D.; Scott, N. M.; Petersen, J. L.; Nolan, S. P., Synthesis and Characterization of [Cu(NHC)₂]X Complexes: Catalytic and Mechanistic Studies of Hydrosilylation Reactions. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 158-168.
30. Fortman, G. C.; Slawin, A. M. Z.; Nolan, S. P., A Versatile Cuprous Synthon: Cu(IPr)(OH) (IPr=1,3-bis(diisopropylphenyl)imidazol-2-ylidene). *Organometallic* **2010**, *29*, 3966-3972.
31. Díez-González, S.; Stevens, E. D.; Scott, N. M.; Petersen, J. L.; Nolan, S. P., Synthesis and characterization of Cu(NHC)₂ X complexes: Catalytic and mechanistic studies of hydrosilylation reactions. *Chemistry-a European Journal* **2008**, *14* (1), 158-168.
32. Keller, R. N.; Wycoff, H. D., Copper(I) Chloride. *Inorg. Synth.* **1946**, *2*, 1-4.
33. Roche, S. P.; Teyssot, M.-L.; Gautier, A., Synthesis of 1,2 diamines under environmentally benign conditions: application for the preparation of imidazolidiniums. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 1265-1268.
34. Gautier, A.; Cisnetti, F.; Díez-González, S.; Gibard, C., Synthesis of 1,3-bis(2,4,6-trimethylphenyl)-imidazolinium salts : *SIMes.HCl*, *SIMes.HBr*, *SIMes.HBF₄* and *SIMes.HPF₆*. *Protocol. Exchange.* **2012**.
35. Bantreil, X.; Nolan, S. P., Synthesis of N-heterocyclic carbene ligands and derived ruthenium olefin metathesis catalysts. *Nat. Protoc.* **2011**, *6*, 69-77.
36. Lindsay, D. M.; McArthur, D., The synthesis of chiral N-heterocyclic carbene-borane and -diorganoborane complexes and their use in the asymmetric reduction of ketones. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 2474-2476.
37. Arduengo, A. J.; Krafczyk, R.; Schmutzler, R.; Craig, H. A.; Goerlich, J. R.; Marshall, W. J.; Unverzagt, M., Imidazolylidenes, imidazolinyliidenes and imidazolidines. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 14523-14534.
38. Hintermann, L., Expedient syntheses of the N-heterocyclic carbene precursor imidazolium salts IPr center dot HCl, IMes center dot HCl and IXy center dot HCl. *Beil. J. Org. Chem.* **2007**, *3*.
39. Arduengo, A. J. I. 1991.
40. Filippou, A. C.; Chernov, O.; Schnakenburg, G., Chromium Silicon Multiple Bonds: The Chemistry of Terminal N-Heterocyclic-Carbene-Stabilized Halosilylidyne Ligands. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 13574--13583.
41. Werners, A., Alfred Werners - Biographical. Nobelprice.org Nobel Media AB 2014: 2014.
42. Rapport de Stage Master 2 Recherche Sciences de la Matière 2014: Synthèse de métallocarbènes fonctionnalisés luminescents. Lacemon Frederick
43. Ibrahim, H.; Guillot, R.; Cisnetti, F.; Gautier, A., [{Cu(IPr)}₂(μ-OH)][BF₄]: synthesis and halide-free CuAAC catalysis. *Chem. Commun.* **2014**, *50* (54), 7154-7156.
44. Lin, I. J. B.; Vasam, C. S., Preparation and application of N-heterocyclic carbene complexes of Ag(I). *Coord. Chem. Rev.* **2007**, *251* (5-6), 642-670.
45. Chan, C. Y.; Pellegrini, P. A.; Greguric, I.; Barnard, P. J., Rhenium and Technetium Tricarbonyl Complexes of N-Heterocyclic Carbene Ligands. *Inorg. Chem.* **2014**.
46. Gibard, C., Silver(I) Oxide. *Synlett* **2014**, *25* (16), 2375-2376.
47. Yu, X.-Y.; Patrick, B. O.; James, B. R., New Rhodium(I) Carbene Complexes from Carbene Transfer Reactions. *Organometallics* **2006**, *25* (9), 2359-2363.
48. Partyka, D. V.; Deligonul, N., Phosphine- and Carbene-Ligated Silver Acetate: Easily-Accessed Synthons for Reactions with Silylated Nucleophiles. *Inorg. Chem.* **2009**, *48* (19), 9463-9475.

49. de Frémont, P.; Scott, N. M.; Stevens, E. D.; Ramnial, T.; Lightbody, O. C.; Macdonald, C. L. B.; Clyburne, J. A. C.; Abernethy, C. D.; Nolan, S. P., Synthesis of Well-Defined N-Heterocyclic Carbene Silver(I) Complexes. *Organometallics* **2005**, *24* (26), 6301-6309.
50. Zhu, S.; Liang, R.; Jiang, H., A direct and practical approach for the synthesis of N-heterocyclic carbene coinage metal complexes. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 7949-7955.

Chapitre III. Synthèse des métallo-NHC fonctionnalisés : méthodes de pré- et de post-fonctionnalisation

1. Fonctionnalisation des métallo-NHC

Comme nous avons pu le voir dans les chapitres précédents, les métallocarbènes possèdent des réactivités qui sont dictées à la fois par la présence du centre carbénique, mais aussi par la nature du métal auquel il est complexé. Il va sans dire que la nature du squelette organique du ligand portant le centre carbénique est également de haute importance pour comprendre ces réactivités et d'autres propriétés de ces complexes.

Dans la littérature, on peut trouver de nombreux métallo-NHC définis comme fonctionnalisés par leurs concepteurs. Cependant, le concept de fonctionnalisation est souvent défini de façon implicite. Dans un livre de Kühl intitulé « Functionalised N-Heterocyclic Carbene Complexes » l'auteur définit la fonctionnalisation comme l'introduction de groupements sur les atomes d'azote du noyau imidazole, comme le complexe **III.1**, ou comme une modification du noyau lui-même, complexe **III.2** ou encore comme l'introduction de groupements sur les atomes 4 et 5 de l'imidazole tel que pour **III.3** (Figure III.1).¹

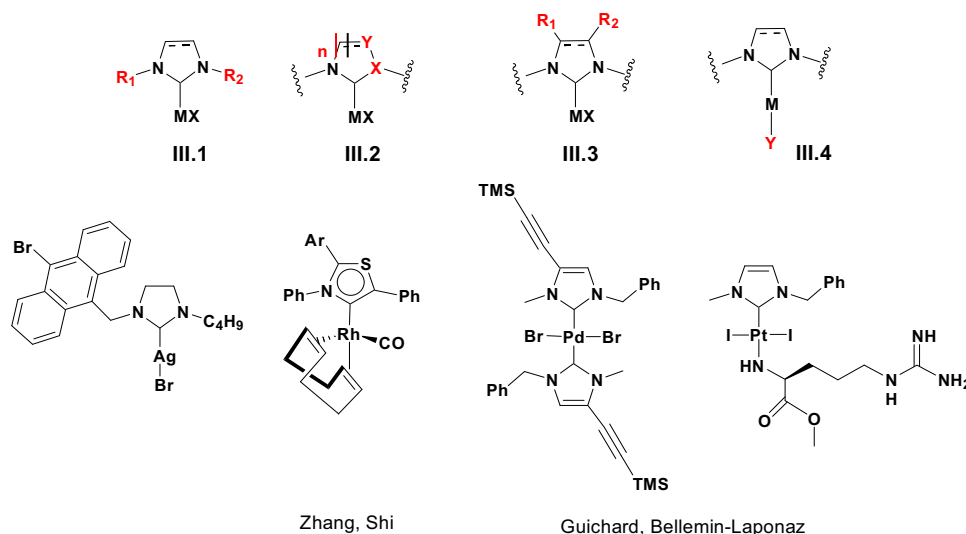


Figure III. 1 : Fonctionnalisation de métal-NHC, différentes catégories de complexes selon Kühl

Kühl classe les différents pendants fonctionnels en plusieurs catégories : pendants neutres et anioniques, pendants chiraux et enfin pendants biologiques portés par les carbènes hétérocycliques naturels. Dans ce manuscrit les NHC de type (S)IPr, (S)IMes ainsi que les NHC représentés dans la Figure I.19 seront considérés comme des complexes non-fonctionnalisés de références. Dans notre cas, seront décrites comme fonctionnalisations, l'ensemble des modifications apportées au complexe métal-NHC permettant :

- De moduler leurs solubilités dans différents milieux (hydrophilie, lipophilie...)

- une modification subsidiaire grâce à une fonction suffisamment réactive (groupements réactifs tels qu'halogènes, carbonyles...).
- De modifier la forme des molécules (pendants comportant des centres stéréogènes pour l'utilisation de ces complexes en catalyse asymétrique, par exemple)
- De compléter la sphère de coordination du métal (chélation, permanente ou hémilabile)
- De moduler l'activité biologique d'un complexe (vectorisation, bio-compatibilité...)

a. Comment introduire une fonctionnalisation

Cette partie portera principalement sur les modifications introduites sur les substituants des atomes d'azote d'un cycle imidazoli(ni)um, mais également sur les modifications en C4/C5 ainsi que sur le métal (complexe **III.1**, **III.3** et **III.4**, Figure III.1), et ceci en rapport avec moins un des points énumérés ci-dessus.

Il est certain que ces groupements fonctionnels n'auront pas les mêmes effets selon qu'ils soient introduits:

– en périphérie du noyau carbénique (sur les substituants des azotes du NHC, complexes **III.1** avec R_1 et/ou R_2 = espaceurs alkyles ou aryles + groupement fonctionnelle, Figure III.1) où ils n'interfèrent pas électroniquement avec le centre carbénique.

– sur les carbones 4 et 5 des noyaux imidazoli(ni)um (par exemple), où ils peuvent modifier électroniquement les propriétés du carbène (complexes de type **III.3**, Figure III.1, modulations des propriétés σ/π donneurs...).

Les fonctionnalités sont souvent introduites *via* un espaceur qui peut être un groupement aryle ou une chaîne alkyle. Enfin, l'échange d'un ou de plusieurs ligands non-NHC, directement sur le centre métallique peut modifier profondément les propriétés du complexe (complexe de type **III.4**, Figure III.1, échange de ligand, géométries du complexe...).

Nous avons déjà pu voir quelques méthodes de synthèse des sels d'imidazoliums dans le Chapitre II. Ce paragraphe quant à lui portera sur les étapes clés de la synthèse des sels d'azolium précurseurs de NHC fonctionnalisés. La diversité des pendants sera également discutée sur la base des exemples les plus récents.

Des stratégies générales, permettant d'accéder au sel d'imidazoli(ni)um, peuvent être classées selon 4 stratégies (Figure III.2) :

- 1) La cyclisation d'une bisamine ou d'une bisimine. Avec cette technique c'est le centre précarbénique qui est introduit en dernier.

- 2) L'alkylation d'un imidazole préalablement construit
- 3) La réaction d'un diélectrophile avec une formamidine. Dans ce cas, le centre précarbénique est déjà présent.
- 4) Le réarrangement d'oxazoles en présence d'une amine. Le cycle portant le centre précarbénique est présent, la dernière étape de synthèse consiste à remplacer un des atomes (souvent un oxygène) par une amine pour obtenir le sel d'imidazolium

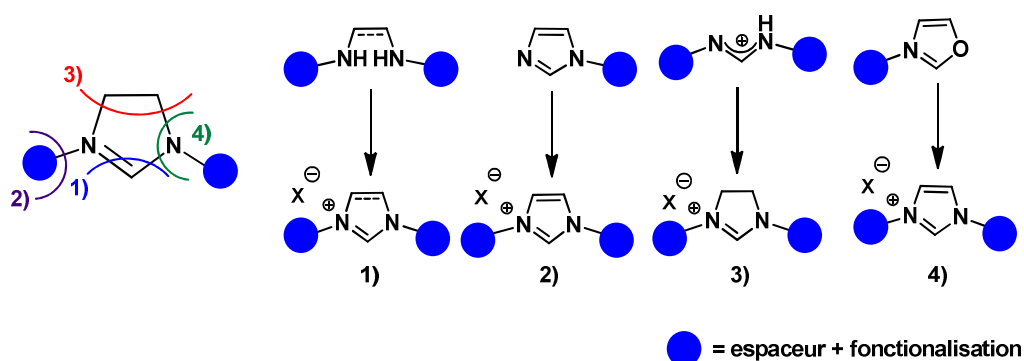


Figure III. 2 : 3 stratégies pour la construction de sels d'imidazol(in)ium .

Toute la difficulté de la mise au point des stratégies de fonctionnalisation de sel d'imidazol(in)ium, réside dans le fait que la fonctionnalisation est typiquement introduite avant la cyclisation, qui nécessite des conditions dures, difficilement compatibles avec certains pendants, en particulier ceux portant des groupements réactifs.

Une revue par Bellemin-Lapponnaz, Lavigne et César répertorie de nombreuses voies d'accès pour la synthèse des sels d'imidazoli(ni)um.² Cette publication récente décrit les synthèses des sels d'azolium fonctionnalisés ou non, comportant un motif de substitution symétrique ou dissymétrique. Elle est organisée selon les quatre stratégies que nous avons présentées en Figure III.2.

Les rétrosynthèses les plus utilisées sont présentées en Figure III.3 en montrant les derniers intermédiaires portant déjà les groupements fonctionnels (et leurs espaceurs) pour les positions C4/C5 (en rouge) ou pour les positions N1/N3 (en bleu). Bien que tous les exemples comportent des espaceurs aryles, la plupart de ces synthèses sont également compatibles avec des groupements alkyles (la synthèse des sels d'imidazoli(ni)im sont dans ce cas généralement plus simples que pour leurs homologues aryles³).

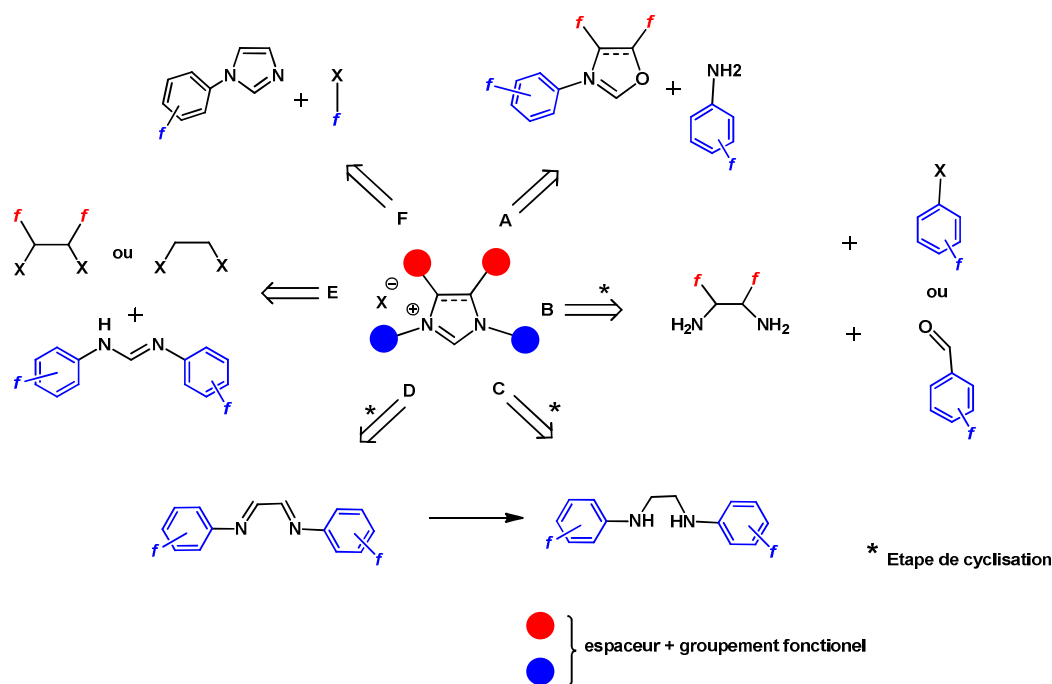


Figure III. 3: précurseurs de sel d'imidazoli(ni)ums fonctionnalisés

Les précurseurs représentés dans les rétro-synthèses A, C, D et E sont eux même obtenus à partir d'une amine primaire (aniline ou amine aliphatique) portant à la fois le (futur) espaceur et le groupement fonctionnel. Toutes ces méthodes de synthèses sont efficaces et robustes, chacune ayant ses propres atouts et limitations, et l'on peut donc aujourd'hui réussir à accéder à des architectures très diverses. Néanmoins, la fonctionnalisation est introduite dans une étape précoce de la synthèse, ce qui implique l'utilisation de voies synthétiques plus linéaires que convergentes et limite ainsi la facilité d'accès à des modifications de ces groupements fonctionnels, toute modification impliquant l'optimisation de plusieurs étapes

b. Pourquoi fonctionnaliser un métallo-NHC ?

La fonctionnalisation d'un métallo-NHC va permettre d'accéder à de nouvelles propriétés comme énoncé dans la partie 1.a. Par exemple, pour la catalyse, qui est l'application la plus répandue des métallo-NHC, il paraît évident que moduler le ligand du complexe catalyseur pourrait améliorer son efficacité, sa sélectivité et/ou sa robustesse. Ainsi, plusieurs caractéristiques peuvent être intéressantes à modifier.

- **La solubilité** : celle-ci peut être modifiée grâce à l'introduction de groupements chargés, polaires, des chaînes aliphatiques, des aromatiques pour obtenir des espèces hydrophiles, lipophiles ou encore amphiphiles. Ainsi, les catalyseurs portant des groupements

hydrophobes pourront être utilisés dans les solvants organiques et les catalyseurs hydrophiles seront utilisés dans des milieux aqueux ou alcooliques, dans les deux cas en conditions homogènes. Les catalyseurs hydrosolubles portent souvent des groupements ioniques tels que des sulfonates, des carboxylates des phosphonates ou encore des ammoniums.⁴

En 2001, Özdemir a été le premier à introduire des groupements ammonium sur un complexe ruthénium-NHC⁵ selon la voie C décrite en Figure III.3. Ce catalyseur a été utilisé sans solvant ou en conditions biphasiques (eau/toluène) grâce auxquelles il a pu être recyclé jusqu'à 6 fois lors de la synthèse du 2,3-diméthylfurane (complexe **III.5**, Figure III.4). En 2007 l'équipe de Plenio a publié un précurseur de NHC fonctionnalisé par des sulfonates, également selon la voie C.⁶ Le complexe de palladium est formé *in situ* et permet d'effectuer la réaction de Suzuki-Miyaura, dans l'eau avec d'excellents rendements avec une charge catalytique de 1% mol (complexe **III.6**, Figure III.4). De nombreux catalyseurs de type Grubbs-Hoveyda ont été fonctionnalisés avec des groupements solubilisants, sur le ligand NHC, sur le ligand benzyldène ou sur les deux (Figure III.4). En 2005, l'équipe de Grubbs a synthétisé deux catalyseurs fonctionnalisés avec des groupements PEG en C4 (voie F) et ou sur un azote (voie C).⁷ Enfin, l'introduction de groupements ammonium sur le ligand NHC, et éventuellement sur le benzyldène, ont été rapportés par les équipes de Grubbs et de Grela.⁸ Ces espèces sont synthétisées par la voie B (complexes **III.7** et **III.8**, Figure III.4). A l'exception d'un complexe décrit par Grubbs (non représenté) fonctionnalisé avec un groupement PEG porté par un des azotes, ces catalyseurs de métathèse hydrosolubles sont plus performants que leurs homologues non modifiés dans des réactions en milieu aqueux.

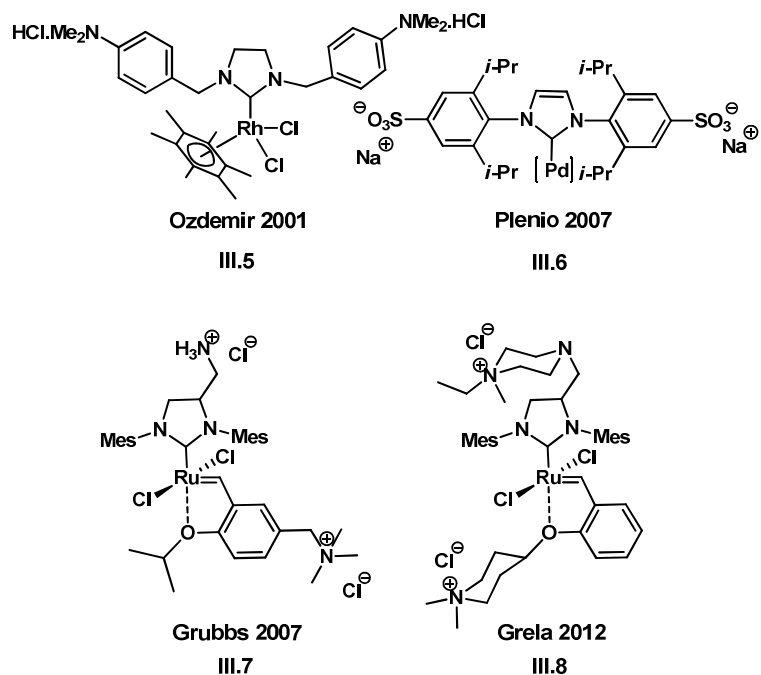


Figure III. 4: Catalyseurs hydrosolubles

• L'immobilisation du catalyseur **III.9** de la Figure III.5 sur un support de type silice mésoporeuse SBA-156, permet à la fois sa réutilisation et la purification simple des produits, accédant à la fois aux avantages de la catalyse hétérogène tout en conservant ceux des catalyseurs moléculaires.⁹ Décrit en 2014, il a été conçu pour catalyser des réactions d'hydrothiolation d'alcynes et d'alcènes pauvres en électrons. Les auteurs rapportent une sélectivité anti-Markovnikov et ont pu recycler le catalyseur 6 fois sans perte d'activité notable.

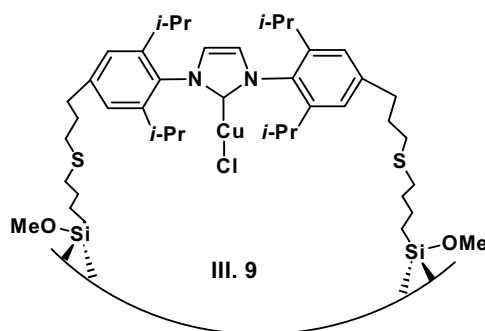


Figure III. 5 : fonctionnalisation permettant la variation de la solubilité du catalyseur.

• **La chiralité.** En catalyse asymétrique, l'introduction modulaire de groupements chiraux est désirable. En effet, pour la synthèse de produit à visée pharmaceutique (entre autres), l'obtention de produit énantiopurs est indispensable. Par exemple, dans la Figure I.47, les catalyseurs des réactions d'addition sur carbonyle α/β insaturée (a), de substitution allylique (c), de borylation (e) et de synthèse d'allènes (g) sont chiraux. Nous avons déjà

rencontré le complexe **I.110** présenté dans la Figure I.43 (page 39), fonctionnalisé par des groupements (+)-menthol, qui a été synthétisé selon la voie F (mais les groupes comportant les centres stéréogènes sont trop loin de du centre métallique catalytique pour permettre une induction asymétrique).¹⁰ L'équipe de Hayashi a publié en 2011 des sels d'imidazolinium, dont la chiralité est apportée par un substituant 2-indanol, obtenus selon la voie D (Figure III.3). Le complexe chiral cuivre(I)–NHC est formé *in situ* et catalyse des réactions de substitution allylique par le 4-méthoxyphenylboronate avec des excès énantiomériques de 92% (seul le complexe apportant les meilleurs ee a été représenté, complexe **III.10**, Figure III.6).¹¹ Le complexe Au–NHC **III.11** a été synthétisé par l'équipe de Shi par la voie C.¹² Il catalyse les cycloisomérisations de 1,6-énynes avec un excès énantiomérique de 70%. Le catalyseur **III.12**, analogue du PEPSSI, a été synthétisé par l'équipe de Kündig par la voie D. Il permet d'obtenir des atropoisomères de biaryles par couplage de Suzuki-Miyaura¹³ avec des ee de 80%.

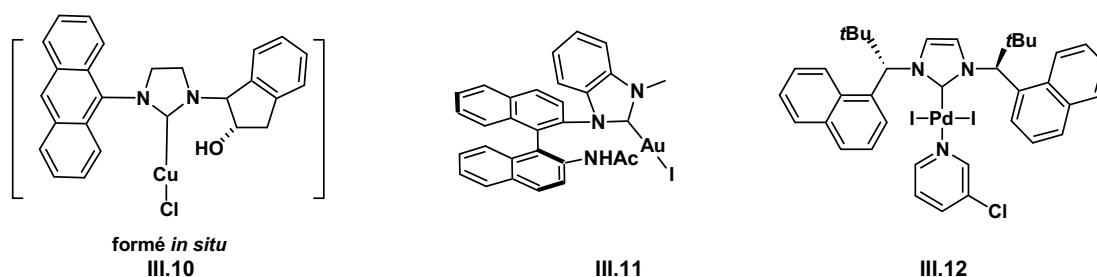


Figure III. 6: catalyseurs chiraux

- Les groupements **complexants**. La fonctionnalisation par un groupement qui permet d'obtenir des architectures originales à base de métallo-NHCs, qu'elles soient moléculaires ou supramoléculaires.

Dans le cas de groupements donneurs additionnels, introduits dans des positions telles que la chélation est impossible, il est possible d'accéder à des réseaux tridimensionnels de type MOF (*metal-organic frameworks*) Un exemple frappant est obtenu en introduisant des carboxylates sur les groupements 2,6-diisopropylphényle en *para* de l'azote du noyau imidazolium d'un ligand de la famille IPr.¹⁴ Ces groupements carboxyliques additionnels permettent l'obtention d'une architecture tridimensionnelle avec les ions cuivre(I) et cérium(III). Pour des raisons de compensation de charges, chaque bloc est constitué de deux ions cerium (+6), de huit carboxylates (-8), de deux ions imidazolium non métallés (+2) et deux Cu–NHC (0).

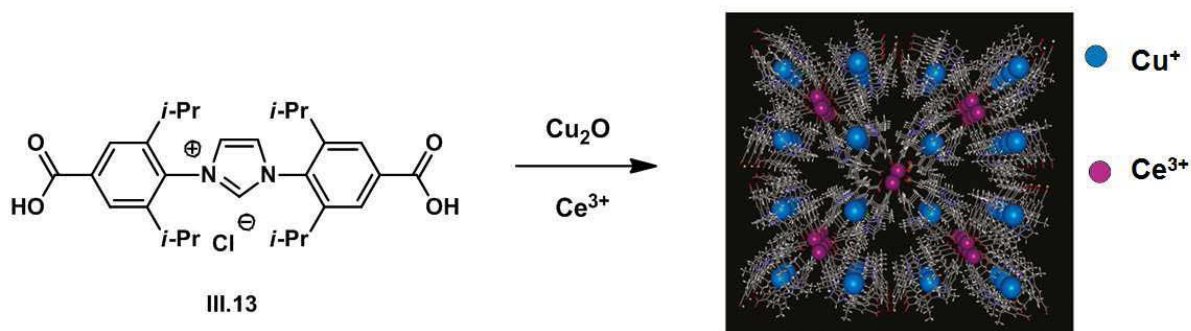


Figure III. 7 : Structure tridimensionnelle de type MOFs obtenue avec un complexe cuivre(I)-NHC fonctionnalisé avec des acides carboxyliques

Une autre raison d'introduire des pendants complexants à ces métallos-carbènes est l'obtention de complexes chélatés. Comme évoqué dans la Figure I.54, ainsi que dans la publication présentée dans le Chapitre II, les NHC pyridines ont permis l'isolement de certains des premiers exemples de complexes Cu^{I} -NHC. Les complexes sont mono-, di- ou oligomériques à l'état solide. De nombreux métaux ont ainsi été complexés sur ce type de ligand chélatant, dont le complexe de palladium **III.14** représenté sur la Figure III.8.¹⁵ **III.15** a été synthétisé par l'équipe de Braunstein et porte un ligand hémilabile.¹⁶ Cela signifie qu'un bras du ligand peut être décomplexé soit par un autre ligand (une phosphine par exemple **III.16**) soit par le substrat lorsqu'il s'agit d'un complexe catalyseur.¹⁶⁻¹⁷

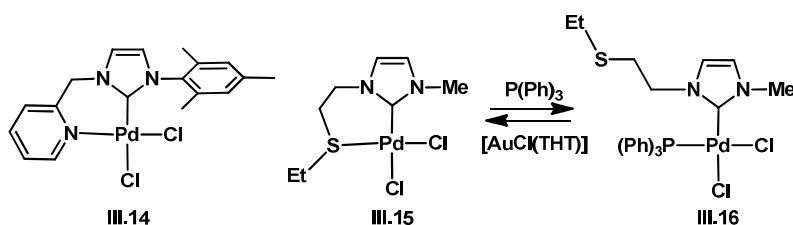


Figure III. 8 : Métallo-NHC avec ligands chélatants ou hémilabiles

Par exemple, une application possible dans le cas de ligands portant à la fois un NHC et un autre groupement complexant (une pyridine par exemple) est la synthèse de composés homo- ou hétéro- bi- ou oligo- métalliques.¹⁸ Si la distance entre les centres métalliques de ces ions métalliques est faible (distance de séparation inférieure à la somme de leur rayons de van der Waals) ils peuvent avoir des propriétés de luminescence. Par exemple l'équipe de Catalano a synthétisé plusieurs complexes luminescents dont **III.18** qui, après traitement à l'acétonitrile, devient non luminescent (**III.17**, distance Cu-Au trop longue), ces complexes sont présentés dans la Figure 8.^{18b} **III.19** a été synthétisé par la même équipe et possède

également des propriétés de luminescence (structure cristallographique de **III.19**, Figure III.9).¹⁹

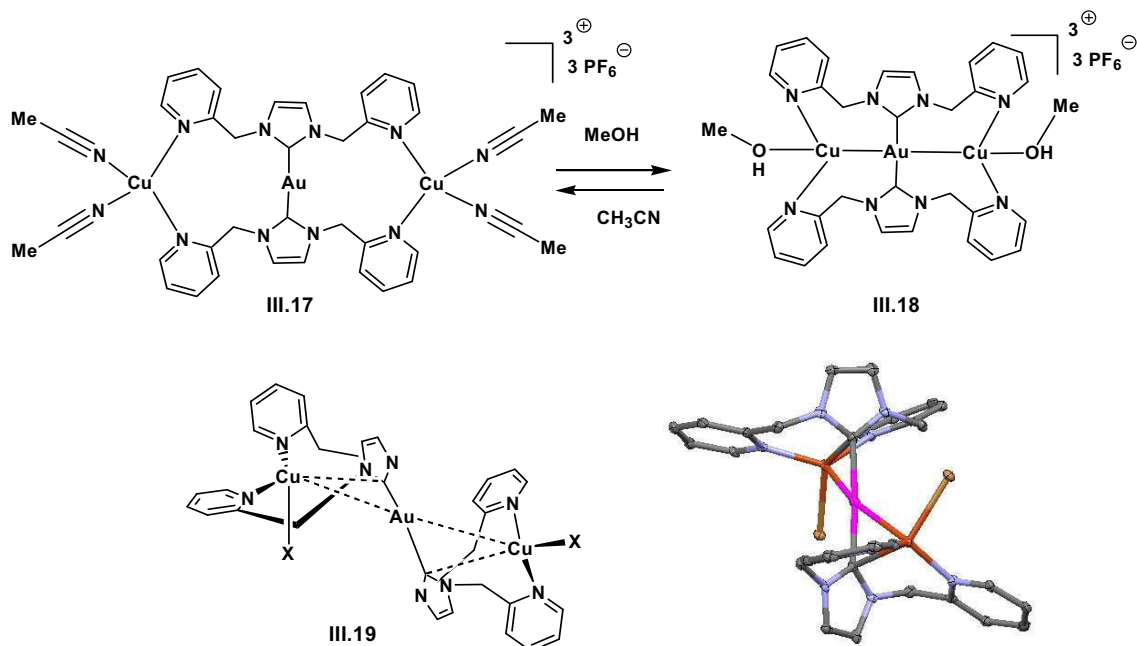


Figure III. 9 : Métallo-NHC avec propriétés de luminescence

• L'introduction de groupements modifiant les **propriétés biologiques**. Comme nous le verrons dans le dernier chapitre de ce manuscrit, les métallo-NHC présentent des activités biologiques en tant qu'anticancéreux et antibactériens, et celles-ci peuvent être modifiées par la fonctionnalisation du ligand. Plusieurs groupes ont réussi à obtenir des conjugués NHC-biomolécules où la biomolécule peut être un acide aminé, un peptide, un stéroïde ou un dérivé de sucre, par exemple. La Figure III.10 présente certains de ces complexes fonctionnalisés : **III.20** et **III.21** par un di- et un tri-peptide respectivement.²⁰ **III.22** par un sucre peracétylé²¹ et **III.23** par un dérivé d'œstrogène.²² **III.20**, **III.21** et **III.22** ont tous été synthétisés par la méthode F, la méthode d'introduction de la fonctionnalisation du complexe **III.21** sera discutée dans la Partie 2 de ce Chapitre. Les activités inhérentes à ce type de composés bio-conjugués seront quant à elles décrites dans le Chapitre V de ce mémoire.

Au regard des diverses applications de ces métallo-NHC, un accès simple, efficace et en peu d'étapes à un grand nombre de sels d'imidazoli(ni)um modifiés, est donc important. Aussi, des méthodes de fonctionnalisations applicables facilement et sans précautions particulières par l'introduction de groupements lipophiles (chaines alkyles, aromatiques divers), hydrophiles (ammoniums quaternaires, alcools) ou encore d'intérêt biologique est un défi actuel.

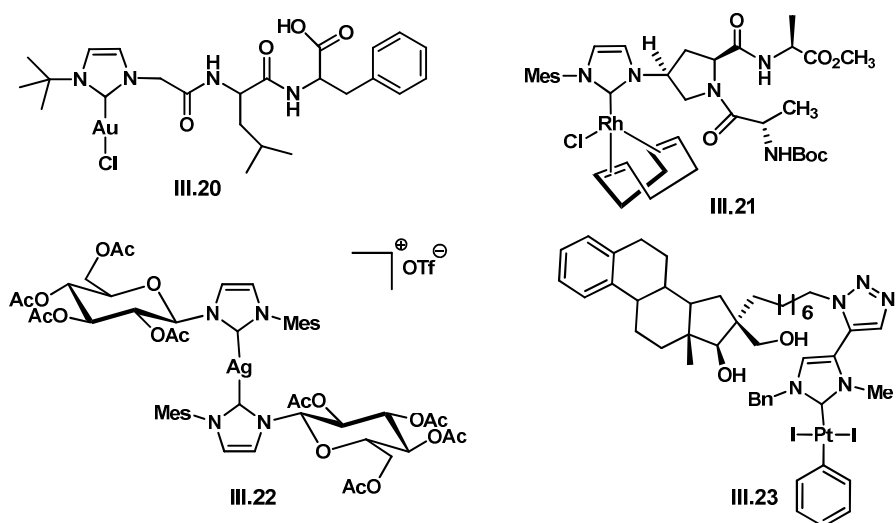


Figure III. 10: Métallo-NHC fonctionnalisés avec des biomolécules

c. Notre stratégie

Afin d'obtenir des composés modifiables par des groupements de diverse nature notre équipe s'est demandée si « la crème de la crème » des réactions de chimie click ne pouvaient pas être un moyen facile et judicieux d'introduire de la diversité dans nos métallo-NHC et leurs précurseurs. Les métallocarbènes portant des fonctionnalités nouvelles devront donc être obtenus, soit par métallation d'un sel azolium préalablement « clické » (pré fonctionnalisation), soit par cycloaddition azoture-alcyne sur un métallocarbène portant un azoture ou un alcyne (post fonctionnalisation).

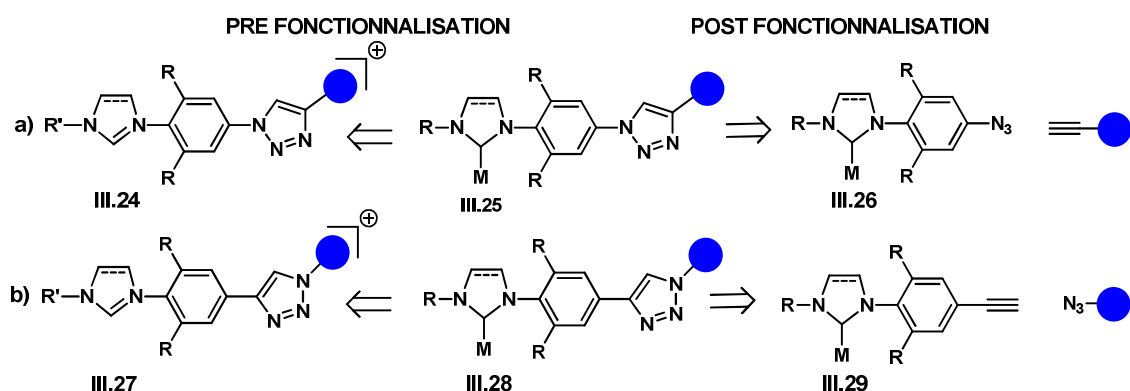


Figure III. 11: Les deux stratégies possibles pour la fonctionnalisation de métallo-NHC par CuAAC

Une question initiale était le choix du partenaire de cycloaddition [3+2] : nous avons cherché un synthon commun aux deux stratégies. Pour cela, il fallait tout d'abord trouver un

moyen efficace d'introduire une des deux fonctions requise pour la cycloaddition azoture-alcyne, le but étant que les métallo-NHC résultant de ces modifications soient aussi stables que les complexes analogues non modifiés ((S)IMes et (S)IPr), *l'introduction de cette fonction ne devait pas perturber le centre carbénique*.

– Il est connu que les modifications du cycle imidazole lui-même (introduction ou substitution d'hétéroatome ou taille du cycle) ou encore l'introduction d'une fonctionnalisation sur les carbones C4/C5 du cycle entraînent des modifications électroniques du carbène.²³ Nous avons donc éliminé ces possibilités et nous sommes portés sur une fonctionnalisation des aromatiques comme indiqué sur le Figure III.11.

– Nos travaux portant sur les métallo-NHC du groupe 11, l'introduction de fonctions alcyne sur nos ligands pourrait engendrer la formation de complexe σ -alcynures.^{22, 24} Par exemple, l'équipe de Guichard et Bellemin-Laponnaz a publié des travaux sur des complexes Pd- et Pt-NHC portant une fonction alcyne soit en position C4/C5 soit sur l'azote. Ils ont rapporté l'incompatibilité de ces substrats avec le catalyseur au cuivre utilisé par la suite en CuAAC. En effet dans ce cas, le cuivre induit la déhalogénéation du platine ou palladium conduisant à des polymères σ -alcynures. Par conséquent, nous n'avons pas considéré l'introduction de la fonction alcyne sur nos métallo-NHC (b), Figure III.11.

– Donc, nous avons retenu l'introduction d'une fonction azoture en para des anilines, précurseurs des sels d'imidazoli(ni)um. En 2012, il n'existait aucun exemple d'imidazoli(ni)um ou de métallo-NHC portant une fonction azoture destinée à la CuAAC. L'introduction de cette fonction en position para de noyaux aromatiques nous est alors apparue comme une stratégie respectant tous les critères exposés en début de paragraphe. En effet, dans cette position, les modifications introduites ne peuvent modifier *a priori* ni les propriétés électroniques du centre carbénique, ni interférer stériquement avec celui-ci.

Un schéma rétrosynthétique (Figure III.12) nous amène à considérer certains intermédiaires clés.

En série insaturée, le même synthon **A** (molécule **III.30**) est utilisable en pré- et post-fonctionnalisation. Il en est de même pour le synthon **B** (molécule **III.31**) en série saturée, l'obtention de ses intermédiaires se faisant du départ des anilines iodées **C** (molécule **III.32**).

Pour répondre à une éventuelle préoccupation liée à une possible instabilité des composés, la littérature rapporte la compatibilité des azotures organiques avec des métaux de transition. Thiele a rapporté la formation d'un chélate stable et cristallisable comprenant un azoture et du cuivre(II) **III.38** ou du palladium(II) **III.39**.²⁵ De plus, le complexe stable d'azido-picoline **III.40** est un autre exemple connu.²⁶ Enfin, une revue concernant la

coordination des azotures par les métaux de transitions montre de nombreux exemples stables.²⁷

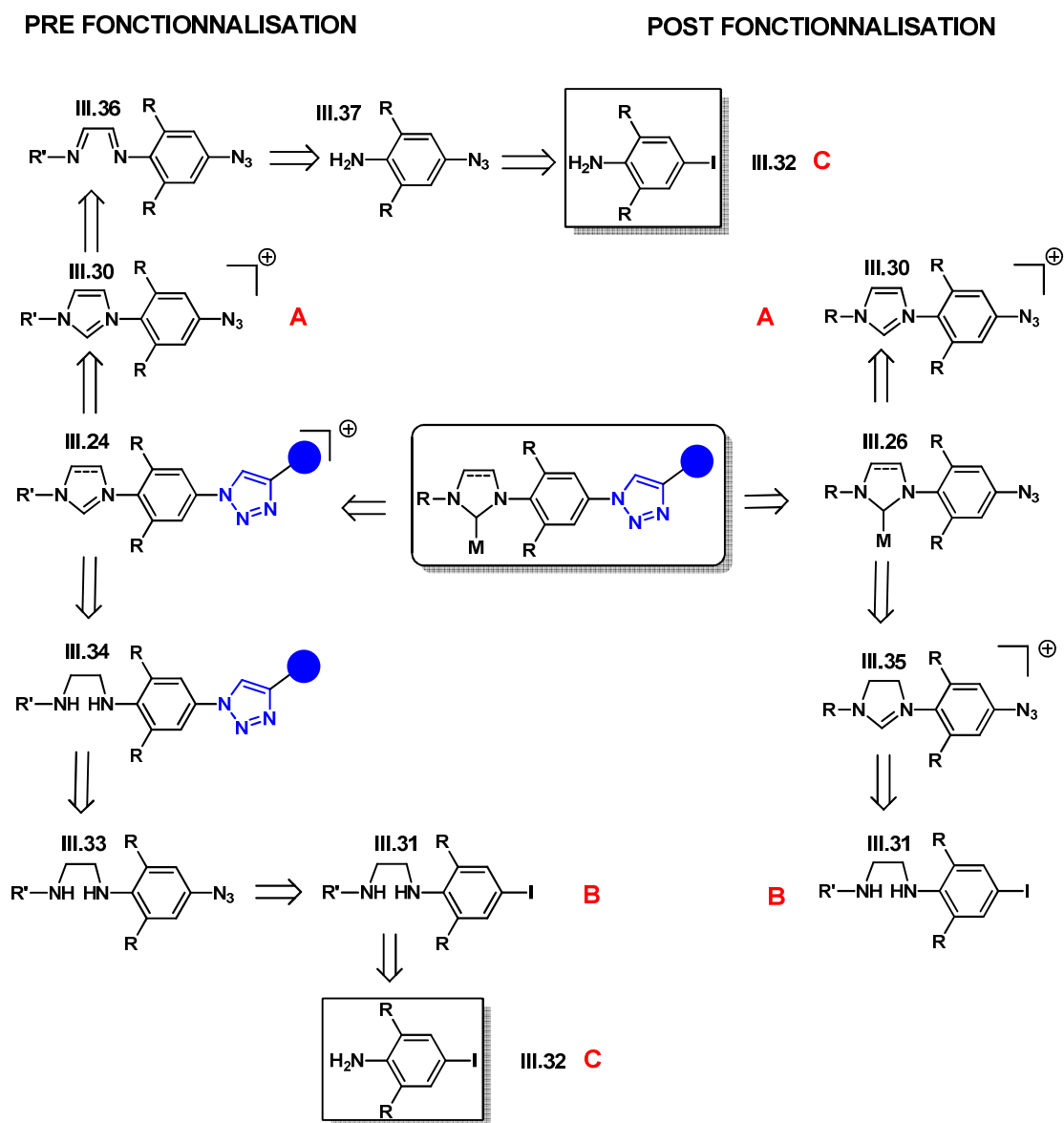


Figure III. 12 : Rétrosynthèse d'un métallo-NHC fonctionnalisé et mise en évidence des intermédiaires clés

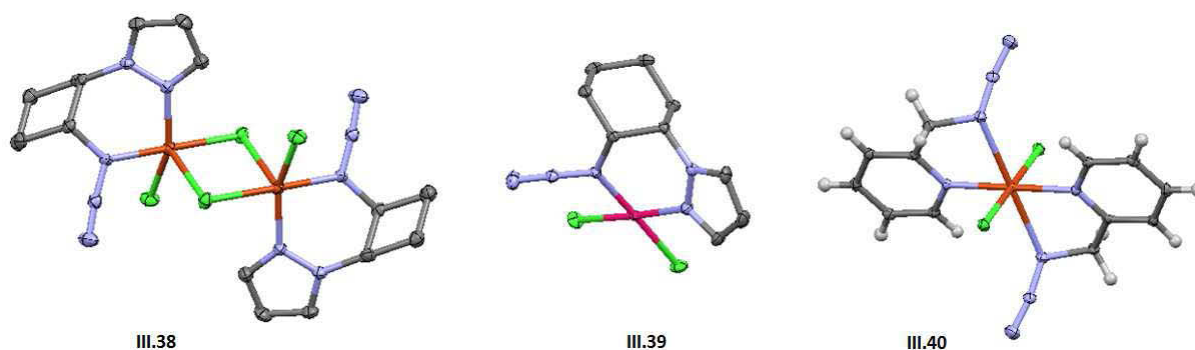


Figure III. 13 : Structures cristallographiques de complexes métalliques stables portant des azotures organiques

2. Méthodes de synthèse des para-iodo-anilines réalisable à grande échelle

Dans la littérature, plusieurs protocoles rapportent la réaction, catalysée au cuivre(I), entre un composé aromatique halogéné et de l'azoture de sodium.²⁸ Les méthodes les plus douces sont celles concernant des iodures par exemple le protocole Liang, qui permet d'accéder à de nombreux azotures aromatiques.^{28a} Nous avons alors décidé de synthétiser des anilines iodées en para, comme substrats pour cette réaction.

Bien que la littérature rapporte de nombreuses méthodes d'iodations d'aniline, la plupart utilisent des réactifs sophistiqués tels que le *N*-iodosuccinimide (NIS) ou du pentaoxyde de diiode, par exemple.²⁹ Notre équipe s'est tournée vers un protocole, décrit il y a presque 50 ans par Suzuki et Goto, impliquant simplement l'utilisation de diiode,³⁰ qui est une alternative confortable aux protocoles plus récents. En effet, nous avons pu accéder, en améliorant le protocole de Suzuki et Goto, à nos produits iodés sur quantités allant jusqu'à 125 g, et ce en moins de 3h. Comme dans le cadre de la synthèse à grande échelle des précurseurs de sels d'imidazolinium décrite dans la Partie II.1. nous nous sommes attachés à réaliser cette réaction d'iodation sur une grande échelle sur la 1,3-diméthylaniline et sur la 1,3-diisopropylaniline. Ces expériences, utilisées dans les articles inclus dans ce chapitre, ont été décrites en détail dans « *Protocol Exchange* » (Figure III.14) en 2012.

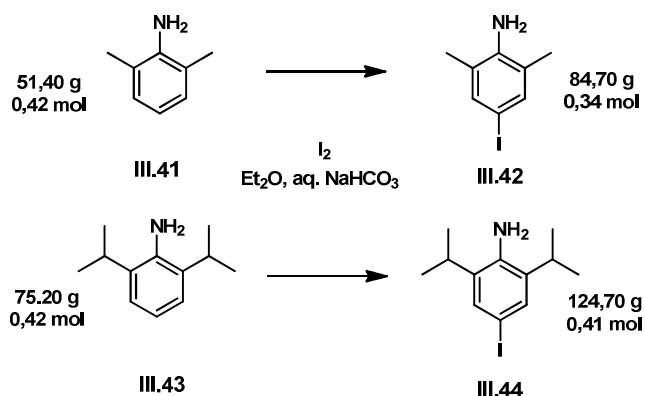


Figure III. 14: Synthèse des anilines iodées

Ce méthode simple à mettre en œuvre nous a permis d'accéder aux anilines iodées avec des rendement de 81% pour la 4-iodo 1-3 diméthylaniline **III.42** et de 97% pour la 4-iodo 1-3 diisopropylaniline **III.44**. Pour cela 1.1 équivalent de diiode a été dissous dans de l'éther diéthylique auquel a été ajouté une solution saturée en bicarbonate de sodium, résultant en un milieu biphasique. L'aniline **III.41** ou **III.43** a ensuite été ajoutée goutte à goutte et le mélange a été ensuite agité jusqu'à l'arrêt du dégagement gazeux de CO_2 . L'excès de diiode est ensuite éliminé par ajout de thiosulfate jusqu'à décoloration totale de la phase aqueuse. Le produit est récupéré par simple extraction. C'est cette dernière étape de purification qui nous a permis d'accéder aux produits avec de hauts rendements. En effet dans la publication originale de Suzuki et Goto les auteurs purifiaient le produit par un entraînement à la vapeur. Lors de l'analyse par RMN du proton du brut réactionnel nous avons pu observer que les produits, bien que très colorés, étaient quasiment purs (impuretés indétectables) et ne nécessitaient donc pas de traitements supplémentaires.

Depuis, notre protocole a été adopté par plusieurs équipes telles que celles de Plenio ou de Gilbertson et Nolan.³¹ Cette année, cette dernière a obtenu plusieurs sel d'imidazolium portant des fonctions méthoxy introduites *via* des intermédiaires iodés tels que ceux que nous avons décrits.³² Plusieurs autres avantages d'un composé iodé pourraient également être attrayants. En plus d'être précurseur des espèces portant des azotures, un composé iodé possède d'autres intérêts synthétiques. Il pourrait être engagé dans des réactions de couplage catalysées au palladium(0) tel que les couplages de Negishi, de Suzuki, de Heck, de Stille, de Hiyama, de Kumada ou encore de Sonogashira. En effet, dans ce type de réaction les précurseurs iodés sont souvent rapportés comme étant plus réactifs que leurs homologues chlorés ou bromés.

Ces précurseurs seront utilisés dans la fin de ce chapitre mais également dans les deux autres chapitres de ce mémoire et représentent donc un synthon **C** commun à la fois de nos

précurseurs modifiés imidazolium de type IPr.HX et IMes.HX mais aussi de nos précurseurs insaturés SIPr.HX et SIMes.HX.

3. Application de la cycloaddition azoture-alcyne pour la fonctionnalisation de métallo-NHC

Ayant obtenu nos précurseurs désirés en grande quantité, nous avons essayé de répondre successivement aux questions suivantes :

- *Peut-on obtenir des 4-azidoanilines par un protocole simple et efficace ?*
- *Ces 4-azidoanilines peuvent-elles être utilisées pour former des sels d'azido-imidazoli(ni)um ?*
- *Ces sels d'azido-imidazoli(ni)um peuvent-ils être fonctionnalisés par cycloaddition azoture-alcyne ?*
- *Ces sels d'azido-imidazoli(ni)um peuvent-ils être métallés par des métaux du groupe 11 ?*
- *In fine, peut-on obtenir des métallo-NHC fonctionnalisés par cycloaddition azoture-alcyne ?*

Nos résultats portant sur les méthodes de pré- et post- fonctionnalisation de métallo-NHC d'or et d'argent ont été publiés en 2012 et ont fait l'objet de la publication présentée ci-après.

C'est avec les travaux réalisés dans le cadre de leurs stages de Master 2 qu'Audrey Hospital (2010) et Christelle Gaulier (2011) ont débuté ce projet de préfonctionnalisation de sels d'imidazolium. Audrey avait pour sujet la synthèse des composés portant les fonctions azotures sur des pendants aromatique et aliphatique. La voie aliphatique n'a cependant pas été conservée au vu de la trivialité de la synthèse de ces ligands. Christelle Gaulier a quant à elle pu étendre la synthèse des précurseurs pour les sels d'imidazolinium modifiés par les fonctions azoture. Elles ont également réalisé les premières réactions de chimie click sur ces précurseurs et ont pu obtenir les premiers métallo-NHC d'argent et de cuivre fonctionnalisés.

Une introduction du concept de « chimie click » et plus particulièrement de la CuAAC a été présentée dans le Chapitre I.3.d. Nous avons alors pu voir les très nets avantages apportés par l'utilisation de cette réaction pour l'assemblage de deux molécules. Plusieurs catalyseurs de type Cu-NHC ont également été décrits dans la partie I.3.d. Une de ces espèces, le $[\text{Cu}(\text{NHC})(\text{Cl}_2\text{Phen})\text{Cl}]$, élaborée par notre équipe en 2010, a été choisie comme catalyseur pour les réactions de fonctionnalisation qui seront présentées dans la suite de cette partie

(publication ci-dessous, Schéma 3, catalyseur 6). Des travaux antérieurs, publiés par notre équipe en 2011, rapportaient déjà l'utilisation de ce catalyseur lors de la synthèse d'un complexe Cu-NHC fonctionnalisé avec des groupements ammonium dérivés de la choline (préfonctionnalisation).³³ Ce dernier article et surtout les travaux en ayant découlé seront présentés dans le Chapitre V de ce mémoire.

Access to Functionalised Silver(I) and Gold(I) N–Heterocyclic Carbenes by [2+3] Dipolar Cycloadditions

Audrey Hospital, Clémentine Gibard, Christelle Gaulier, Lionel Nauton, Vincent Théry, Malika El Ghazzi, Daniel Avignant, Federico Cisnetti and Arnaud Gautier

Dalton. Trans, **2012**, 41, 6803–6812

DOI: 10.1039/c2dt30249g

Publication Date (Web): March 22, 2012

ABSTRACT

A new strategy was developed for the modification of silver(I) and gold(I) N–heterocyclic carbenes. Azido groups were grafted and used either by copper–catalysed azide alkyne cycloaddition before metallation or by thermal and “strain–promoted” 1,3–dipolar cycloaddition after metallation to functionalize the metal–NHCs.

Introduction

Metal N–heterocyclic carbenes have attracted considerable interest in the last two decades and they can now be considered as classics in organometallic chemistry.³⁴ Their strong metal–carbon bonds, their remarkable electron donating properties and – in the case of NHCs bearing aromatic “wings” – their steric protection of the metal centre has allowed them to become a leading family of organometallic catalysts.³⁵ For similar reasons, their use as metal–based drugs is currently actively explored.³⁶ For both applications it would be highly desirable to develop concise functionalisation strategies permitting straightforward structural variations for stability, solubility and activity modulation.¹ Azide–alkyne reactivity is

nowadays an attractive entry into the functionalisation of biomolecules, materials and molecular metal complexes.³⁷ Ruthenium and especially Copper-catalysed Azide Alkyne Cycloaddition (RuAAC and CuAAC, respectively) are the methods of choice in those modifications yielding 1,5- and 1,4-disubstituted triazoles, respectively.³⁸ A literature survey reveals few examples of metal-NHCs bearing a triazole moiety. Indeed, they are obtained by the metallation of an imidazolium already containing a triazole pendant (pre-functionalisation)³⁹ or by realizing the click reaction on the metal-NHC that bears the suitable azide or alkyne (post-functionalisation).^{22, 40} Both pathways are considered in this paper (Fig. 1).

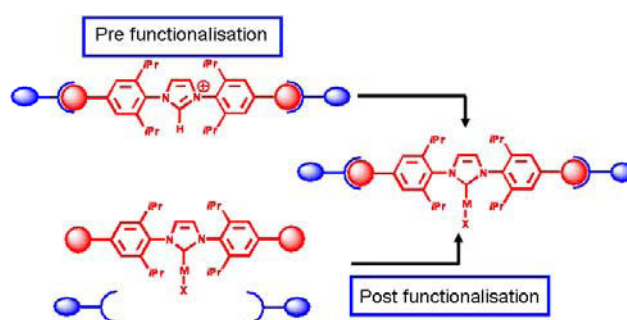


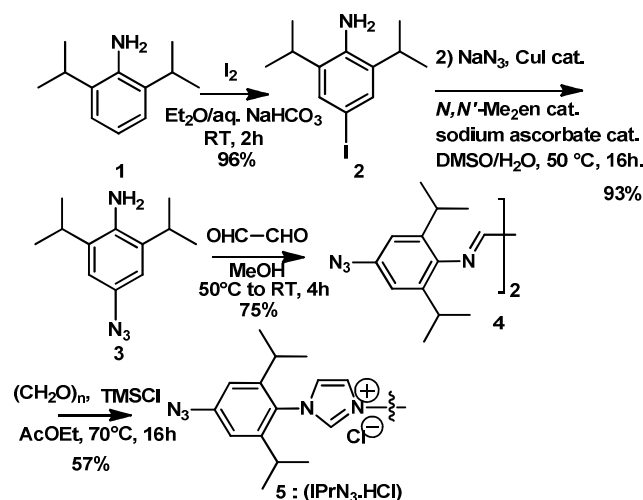
Fig. 1. Post and pre-functionalisation paths discussed in this paper

To the best of our knowledge in the context of metal-NHC chemistry, all the examples deal with starting material bearing alkyne groups.^{22, 39} We hypothesize that the use of azide pendants would potentially broaden the scope of the functionalisation strategies by employing metal-catalysed azide-alkyne chemistry or by the so-called “strain-promoted” azide-alkyne cycloadditions (SPAAC), a copper-free reaction.⁴¹ Moreover we have chosen an aromatic azide site, which implies that minimal perturbations would be experienced by the coordinating core: the final complexes will contain peripheral triazole groups sterically unable to interfere with the metal centre. Here, we report the synthesis of an azide-bearing imidazolium $\text{IPrN}_3 \cdot \text{HCl}$ (IPrN_3 : 1,3-bis(4-azido-2,6-diisopropylphenyl)imidazol-2-ylidene), the synthesis of its related Ag(I) and Au(I) complexes and its CuAAC and “strain-promoted” functionalisation.

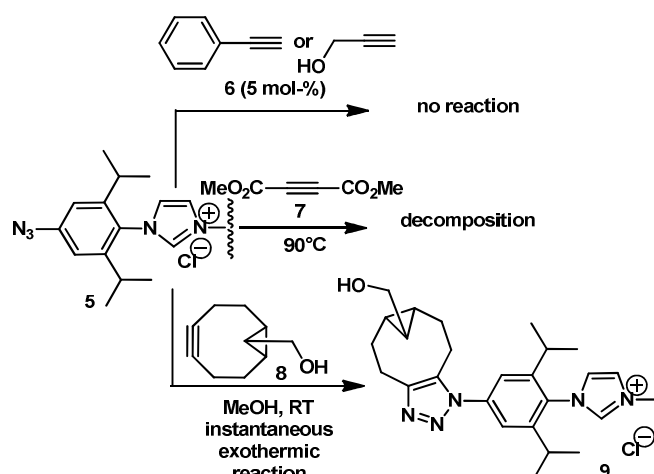
Results and discussion

1. Pre-functionalisation

Scheme 1 depicts the synthetic route employed in the synthesis of a bis-azido imidazolium salt selected for the pre-functionalisation strategy.



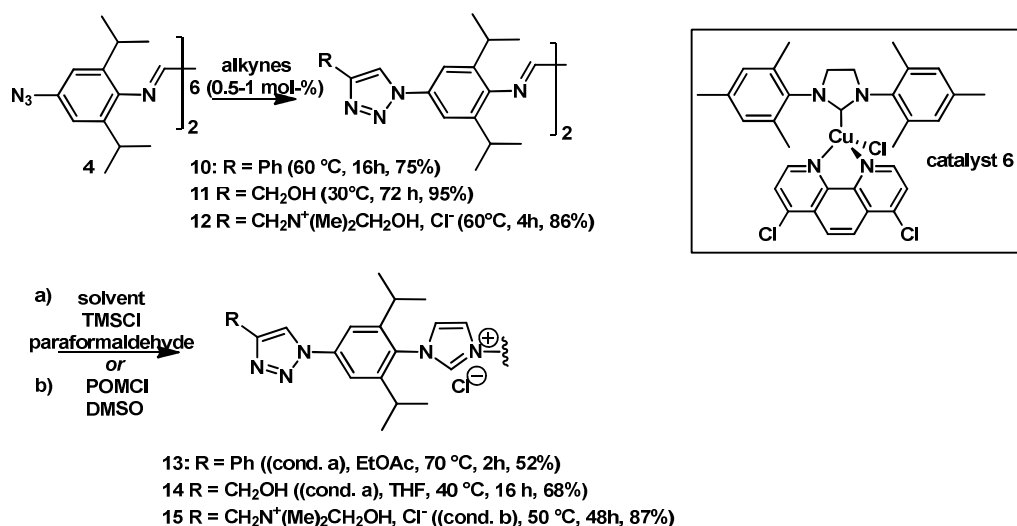
Scheme 1 Synthetic pathway to $\text{IPrN}_3\cdot\text{HCl}$ (**5**)



Scheme 2 Synthesis of **9** and unsuccessful catalyzed and thermal Huisgen reactions on **5**

Therefore, para-iodo-aniline **2** was easily obtained through iodination of **1** with I_2 ⁴² and the required 4-azido-aniline **3** was synthesized taking advantage of the very efficient protocol of Liang et al.^{28a} The bisimine **4** was obtained after reacting **3** with 0.5 equiv. glyoxal and recovered by a simple filtration. Finally, Hintermann's cyclisation procedure⁴³ was applied to obtain **5** ($\text{IPrN}_3\cdot\text{HCl}$). All the synthetic sequence may be conducted in 2–3 working days, at the gram-scale, with no chromatographic purification and with an overall yield of 21 %. Unfortunately, **5** proved to be unreactive towards cycloaddition with phenylacetylene or propargyl alcohol (Scheme 2) under catalysis ($\text{Cu(II)} + \text{THPTA} + \text{sodium ascorbate}$ ⁴⁴ or with $[\text{CuCl(4,7-Cl}_2\text{-1,10-Phen)(SIMes)}]$ ⁴⁵ (**6**), a Cu(I) -NHC catalyst that tolerates oxygen). Under thermal conditions with the activated alkyne dimethylacetylene dicarboxylate **7**,

decomposition to an intricate mixture of products was observed at 90°C while no Huisgen adduct was observed at lower temperatures. However, we were pleased to observe that the reaction with bicyclo[6.1.0]non-4-yn-9-ylmethanol **8** (BCN, a SPAAC reagent) affords a total conversion to **9** at room temperature. This reaction takes place rapidly and exothermically at a concentration of 0.1–0.5 M in methanol.

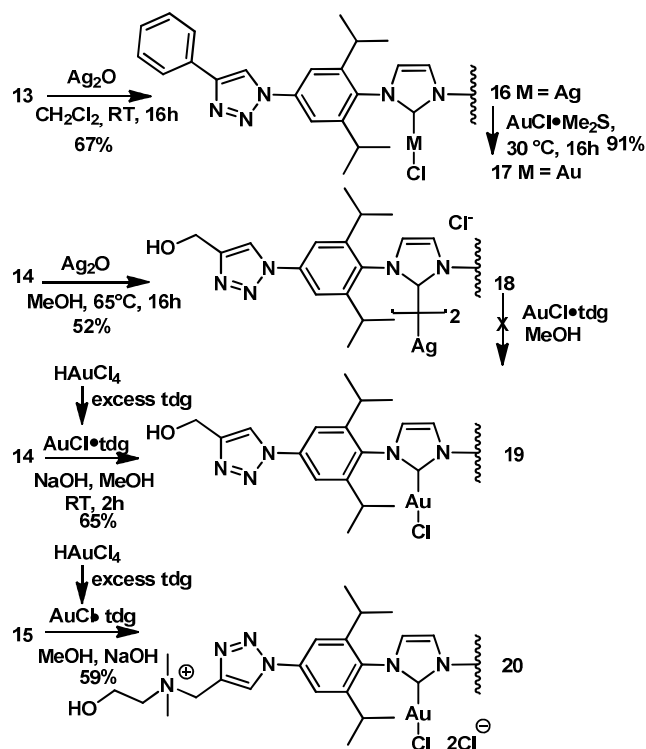


*Scheme 3 Pre-functionalisation and cyclisation of bisimine precursors and structure of catalyst **6***

In our effort to access a greater variety of functionalised metal–NHCs, the pre-functionalisation strategy was also applied on the precursor **4** (Scheme 3). Indeed, in contrast with imidazolium **5**, this bisimine proved easily functionalisable with phenylacetylene, propargyl alcohol and a cationic choline–derived alkyne using 0.5 mol-% of **6**. Thus, bisimine **4** was entirely converted to the 1,2,3-triazoles **10**, **11** and **12** bearing phenyl, hydroxymethyl and (N,N–dimethyl–N–2–hydroxyethyl)ammoniomethyl groups, respectively. **10** and **11** were efficiently cyclised to imidazolium cations **13** and **14** according to Hintermann.⁴³ Applying a similar protocol to **12** resulted in partial solvolytic opening of the starting bisimine. However, this matter was efficiently circumvented using pivaloyloxymethyl chloride (POMCl) to yield the imidazolium **15**.

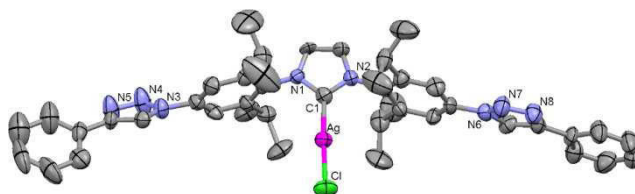
Thereafter, metallation reactions could be performed using methods depicted in Scheme 4. Metallation of hydrophobic **13** was performed classically by Lin's protocol.⁴⁶ Metallocarbene **16** such obtained serves as transmetallation synthon to access efficiently to the heteroleptic gold complex **17**. Due to their poor solubility in CH₂Cl₂, metallation procedures of hydrophilic imidazolium salts **14** and **15** are more original and deserve a

detailed discussion. Indeed, metallation of **14** with silver(I) oxide is not feasible in dichloromethane or other aprotic solvents due to insufficient solubility of the imidazolium salt. Therefore, methanol was chosen for this reaction. In this solvent, a slow reaction takes place (several days) at room temperature affording a mixture of products. However, overnight in refluxing methanol, a single product is obtained. This product appears to be the homoleptic complex **18** as shown by elemental, MS and NMR analyses. The observed $^1J_{C-Ag}$ coupling constants (186 and 215 Hz) and compare very well with those observed for homoleptic silver(I) complexes.⁴⁷ Unfortunately, this complex proved to be unreactive in transmetallation experiments. Gold(I) complex **19** was instead obtained using an alternative procedure implying a direct metallation reaction with *in situ* prepared alcohol-soluble AuCl•tdg (tdg = thiodiglycol [S(CH₂CH₂OH)₂]). The latter species was obtained by the reduction of HAuCl₄ with excess thiodiglycol.⁴⁸ Despite the high pK_a values reported for the NCHN group – 21.1 in water for IPr.H⁺⁴⁹ – **19** was obtained after short reaction times at room temperature using stoichiometric sodium hydroxide. This direct metallation procedure with AuCl•tdg was straightforwardly adapted to obtain the gold carbene **20** bearing cationic side-chains. The triazole-functionalized NHC complexes metal carbenes show very variable solubilities extending from dichloromethane for **16** and **17** (R = Ph) to ethanol or methanol for **18**, **19** and even to water for **20**. The latter complex displayed indeed full hydrosolubility (> 50 mg/mL).



Scheme 4 Metallation reactions of triazole functionalised NHCs.

While hydrophilic compounds **18** – **20** were isolated as analytically pure solids, no monocrystals could unfortunately be obtained. Fortunately, X-ray suitable crystals of **16** could be obtained by layering a dichloromethane solution of this compound with n-pentane.^{‡,‡‡} While being very similar to [AgCl(IPr)] regarding the metal–carbene core, the structure revealed noteworthy features concerning the peripheral triazoles (Fig. 2 and Table 1).⁵⁰



*Fig. 2. Thermal ellipsoid plot of silver(I) complex **16**. Ellipsoids were drawn at 50% probability level and H atoms omitted for clarity*

*Table 1. Structural features of interest for silver(I) complex **16***

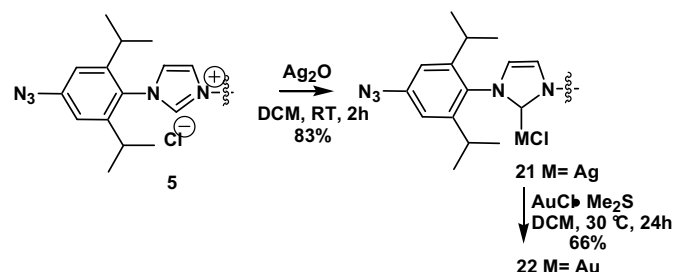
Bonds and angles		Phenyl–triazole interplane angle (°)	
C1–Ag (Å)	2.058(8)	34.7 ^[a]	8.2 ^[b]
Ag–Cl (Å)	2.314(2)	43.4 ^[a]	12.7 ^[b]
C1–Ag–Cl (°)	177.2(3)		

[a]: triazole containing N3, N4, N5, [b]: triazole containing N6, N7 and N8

Due to crystal packing – in particular π – π interactions – the two triazole moieties were found in different positions. One of them is close to coplanarity with both phenyl and phenylene planes, while for the other no coplanarity is observed. Overall, the twist around the latter triazole results in nearly perpendicular phenyl and phenylene planes.

2. Post-functionalisation

We synthesized respectively $[\text{AgCl}(\text{IPrN}_3)]$ (**21**) and $[\text{AuCl}(\text{IPrN}_3)]$ (**22**) that were subjected to cycloaddition reactions. Both materials were obtained by conventional procedures: **21** by the reaction of $\text{IPrN}_3 \cdot \text{HCl}$ with Ag_2O and **22** by the transmetalation of **21** with $\text{AuCl} \cdot \text{SMe}_2$ (Scheme 5).



Scheme 5 Synthesis of azido-metallocarbenes **21** and **22**.

X-ray diffraction-suitable crystals of both metal-NHCs **21** and **22** were grown by vapour diffusion of *n*-pentane in concentrated dichloromethane solutions.^{†,††} As expected, the bonds and angles in both complexes proved to be very similar to those of $[\text{AgCl}(\text{IPr})]$ and $[\text{AuCl}(\text{IPr})]$ (Fig. 3 and Table 2).

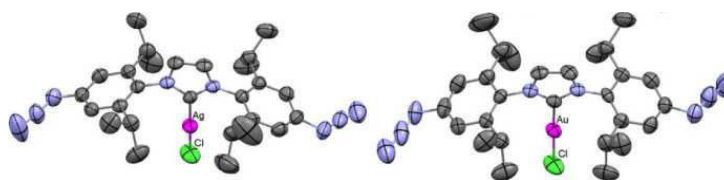


Fig. 3 Thermal ellipsoid plots of silver and gold complexes **21** and **22**. Ellipsoids were drawn at 50% probability level and H atoms and solvent molecule (for **21**) omitted for clarity

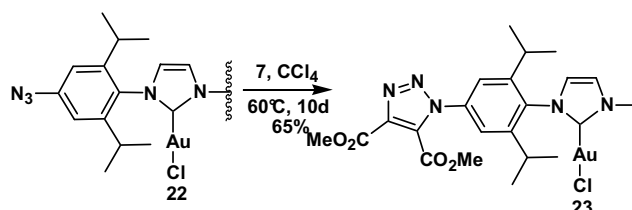
Table 2. Coordination bond lengths and angles of **21** and **22** in comparison with the parent IPr complexes.

	C–M (Å)	M–Cl (Å)	C–M–Cl (°)
$[\text{AgCl}(\text{IPr})]^{[a]}$	2.056(6)	2.316(17)	175.2(2)
21	2.070(3)	2.3141(10)	174.71(10)
$[\text{AuCl}(\text{IPr})]^{[b]}$	1.942(3)	2.2698(11)	177.0(4)
22	1.985(7)	2.276(2)	177.5(2)
[a]: ref ⁵⁰ , [b]: ref ⁵¹			

Interestingly, azide–azide dipolar interactions are apparent in the structures packing (dipole–dipole distances: 3.31 and 3.68 Å) and may be partly responsible of crystal integrity (ESI[†]).

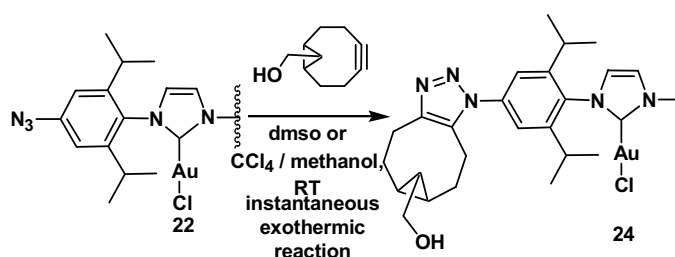
Gold complex **22** was subjected to various functionalisation experiments. Treatment with diphenylacetylene showed no reaction, even at 160°C (the total amount of starting material was recovered unchanged). Also, no reaction with propargyl alcohol catalysed by Cu^(II) + THPTA + sodium ascorbate or by **6** (5 mol-%) at room temperature took place. However, using catalyst **6** (3 mol-%) at 45°C overnight, a 50% conversion of **22** to triazole-containing species – **19** and an unsymmetrical species most probably resulting from CuAAC on only one of the two azide functions – was confirmed by ¹H NMR but with the concomitant formation of undefined compounds.

Importantly, we were pleased to observe that **22** could be subjected to thermal Huisgen cycloaddition with the activated alkyne **7** (Scheme 6).⁵² While degradation products were observed at T>75°C, a clean and total conversion was reached after 240h at 60°C in CCl₄ affording **23**.



Scheme 6. Thermal Huisgen functionalisation of gold complex 22.

As far as we know the fonctionnalisation of **22** is the first example of thermal Huisgen cycloaddition of a metal NHC. Although the functionalised gold(I)–NHC **19** was successfully obtained, the high sensitivity of the reaction to the thermal conditions and the slow rate observed indicates the limited scope of this method employing a classical activated internal alkyne. Therefore to enlarge the scope of the reaction, we reinvestigated the “strain–promoted” 1,3–dipolar cycloaddition effect using BCN **8** (Scheme 7) on gold carbene **22**.



Scheme 7. Functionalisation of gold complex 22 by the cyclooctyne 8.

Gratifying, the reaction affords the complex **24** at room temperature (0.06 mol L⁻¹). This result is of importance as BCN (**8**) and other “copper free click reagents” enjoy now a high interest in biology and material sciences. Even if we have tested this reaction only with gold(I) species, we are convinced of its applicability to other transition metals complexes.

3. Quantum calculations

We decided to undertake DFT calculations in order to investigate further the reactivity in Huisgen cycloadditions of imidazolium **5** and gold(I)-NHC **22** with dimethylacetylene dicarboxylate or BCN. Indeed, experimentally, the picture is a priori not completely clear because, in thermal conditions the Huisgen cycloaddition could not be performed satisfactorily due to decomposition of the starting material in the case of imidazolium **5**. Its reactivity could thus not be compared with the one of **22**.

Gibbs and transition state energies (TS) for a [2+3] dipolar cycloaddition between imidazolium **5** and the gold(I)-NHC **22** with dimethylacetylene dicarboxylate (**7**) and BCN (**8**) were calculated by density functional theory [B3LYP/6-31G(d,p)] using Gaussian 09 and B3LYP/genecp (Au SDD; C N H O Cl 6-31G(d,p)) for the gold(I) complex **22** (Table 3 and Fig. 4).⁵³ For consistency, TS and Gibbs energies were calculated for all compounds at 75°C, which corresponds to the limit of the observed thermal stability of the diazide **5**.

Table 3. Gibbs and transition state energies

Reactions	Gibbs ^[a]	TS ^[a]
5 + 7	-43.7	28.2
5 + 8	-59.7	10.9
22 + 7	-48.8	24.6

[a] kcal mol⁻¹

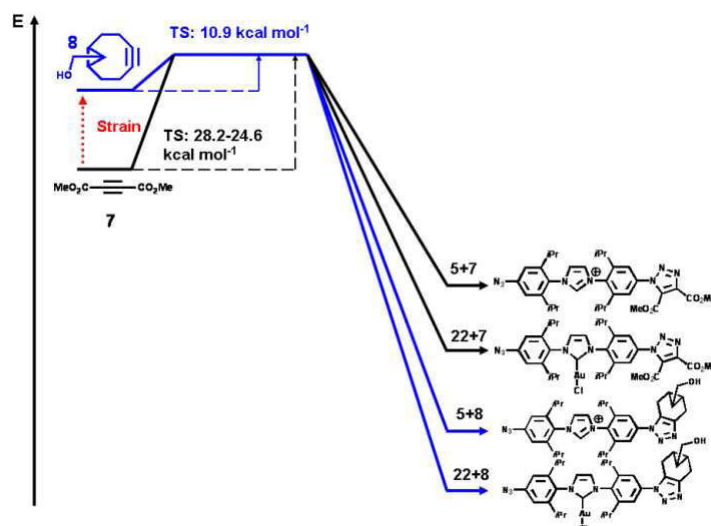


Fig. 4 Simplified picture of Gibbs energies and transition states.

It can be noticed that the transition state energies associated with these highly exothermic reactions (in agreement with what is commonly accepted for an azide–alkyne cycloaddition) decrease from the linear to the strained alkyne. Indeed, the barriers for the two reactions of **7** are 28.2 and 24.6 kcal mol⁻¹. This leads to poor reactivities of **5** + **7** (decomposition occurred instead) and **22** + **7** (several days of reaction in concentrated solution to reach completion). The “strain–promoted” 1,3–dipolar cycloaddition displayed by BCN (**8**) is evidenced by the two lowest TS computed: for both the imidazolium **5** and the gold(I) carbene **22** the transition state energy is 10.9 kcal mol⁻¹. 13.7 and 17.3 kcal mol⁻¹ are gained in comparison with reactions of the linear alkyne **7**. Consequently, this strain effect allows the cycloadditions to occur efficiently both on azide-tagged gold NHCs and their imidazolium precursors. This confirms that even though **5** and **22** could not be satisfactorily functionalised by CuAAC, they possess a moderate and identical reactivity in Huisgen dipolar cycloadditions and that the strain–promotion is fully efficient in these systems.

Conclusion

In summary, we have reported herein novel silver and gold N–heterocyclic carbenes both in their azide and “clicked” versions. Thermal Huisgen reaction with dimethylacetylene dicarboxylate is feasible on a gold carbene allowing the first entry into a potentially easily functionalisable tetraester Au(I)–NHC. In addition, we demonstrate that BCN, a prototype of ‘copper free’ click reagent reacts very easily with an imidazolium and its corresponding

Au(I)–NHC, paving the way for easier functionalisation of metal carbenes. Accordingly, complexes such as **23** and **24** may constitute important complex precursors for further modification of the ester or the alcohol moieties. Further studies are undergoing in our laboratory in order to explore other applications of these complexes taking advantage of these new functionalisation entries.

Experimental

General remarks: reagents and solvents were purchased from Acros, Sigma–Aldrich and Fisher Scientific at reagent grade and used without further purification. Bicyclo[6.1.0]non–4–yn–9–ylmethanol (BCN, **8**) was purchased from SynAffix. Warning! Organic and inorganic azides may pose safety concerns due to their potential explosivity. However, none of the organic azides 3–5 described herein is to consider to be dangerous according to a commonly accepted rule ($NC/NN \geq 3$). The synthesis of N–(2–hydroxyethyl)–N,N–dimethylprop–2–yn–1–aminium chloride is described elsewhere.^{15c} NMR spectra were recorded in Fourier Transform mode with a Bruker AVANCE 400 spectrometer (^1H at 400 MHz, ^{13}C at 100 MHz) at 298 K. Data are reported as chemical shifts (δ) in ppm. Residual solvent signals were used as internal references (^1H , ^{13}C). Electrospray (positive mode) high–resolution mass spectra were recorded on a Q–TOF micro spectrometer (Waters), using internal (H_3PO_4) and external lock masses (leucine–enkephalin $[\text{M} + \text{H}]^+$; $m/z = 556.2766$). IR spectra were recorded on a Shimadzu Fourier Transform Infrared Spectrophotometer FTIR–8400S. Elemental analyses were performed at the Service de Microanalyse, Université Henry Poincaré, Vandoeuvre–les–Nancy, France. All calculations were conducted using density functional theory (DFT) as implemented in the Gaussian 09 program. Geometry optimizations were performed using the restricted B3LYP exchange and correlation function and the triple– ζ 6–311G(d,p) basis set for all atoms except for Au (SDD basis set) [B3LYP/ 6–311G (C, N, O, H) / SDD (, Au)]. Harmonic frequency analysis based on analytical second derivatives was used to characterize the optimized geometries as local minima. Diffraction intensity data were collected at $T = 293$ K with a Bruker APEX–II CCD diffractometer [Mo– $\text{K}\alpha$ radiation ($\lambda = 0.7107$ Å)]. The structure was solved by direct methods with SHELXS–97⁵⁴ and refined with SHELXL–97⁵⁵ implemented in the Crystals program package.⁵⁶

4-iodo-2,6-diisopropylaniline (2): adapted from a literature procedure⁴². 2,6-diisopropylaniline (1) (40.0 mL, 37.6 g, 212 mmol, 1.0 eq.) was added to 200 mL Et₂O. Iodine (59.21 g, 233 mmol, 1.1 eq.) and a saturated sodium bicarbonate solution (600 mL) were added and the resulting biphasic mixture was stirred vigorously. Gas evolution was observed. After 2h, excess iodine was destroyed by addition of sodium thiosulfate and **2** was recovered by separation of the ethereal phase and further extraction (2×100 mL Et₂O) of the aqueous phase. The joint organic phases were washed with 200 mL H₂O and evaporated to yield 61.7 g (203 mmol, 96%) of **2** as a brown oil. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) = 7.09 (s, 2H, H_{Ar}), 4.81 (bs, 2H, NH₂), 2.97 (hept, *J* = 6.7 Hz, 2H, CH(CH₃)₂), 1.10 (d, *J* = 6.7 Hz, 12H, CH(CH₃)₂). Analyses match with previously reported data.⁵⁷

4-azido-2,6-diisopropylaniline (3): **2** (30.0 g, 98.9 mmol, 1.0 eq.), NaN₃ (12.9 g, 197.9 mmol, 2.0 eq.) and N,N'-dimethylethylenediamine (1.60 mL, 14.9 mmol, 15 mol-%) were dissolved in DMSO/water (180 mL/45 mL). Ascorbic acid (1.70 g, 9.9 mmol, 10 mol-%) and NaOH (400 mg, 9.9 mmol, 10 mol-%) were added and the reaction mixture was degassed by bubbling argon during 20 min at 50 °C. Then, CuI (1.90 g, 9.9 mmol, 10 mol-%) was added and the resulting mixture was stirred at 50 °C overnight. Brine (200 mL) was added and the aqueous layer was extracted with 3×100 mL of diethyl ether, then dried over MgSO₄ and evaporated under reduced pressure to afford 20.1 g of a brownish oil (92.1 mmol, 93%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 6.72 (s, 2H, H_{Ar}), 3.70 (s, 2H, NH₂), 2.93 (hept, *J* = 6.8 Hz, 2H, CH(CH₃)₂), 1.27 (d, *J* = 6.8 Hz, 12H, CH(CH₃)₂). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = [137.6, 134.2, 129.8, (C_{qAr}), 113.7, (CH_{Ar}), 28.1 (CH(CH₃)₂), 22.2 (CH(CH₃)₂). IR (cm⁻¹): 2963, 2107 (N₃), 1638, 1600, 1571, 1560, 1464, 1257, 1073, 901. HRMS (ESI⁺) calculated for C₁₂H₂₀N₄ [M + H]⁺: 219.1610, found: 219.1615.

N,N'-bis(4-azido-2,6-diisopropylphenyl)1,4-diazabuta-1,3-diene (4): **3** (21.6 g, 98.9 mmol, 1.0 eq) was dissolved in 55 mL of methanol at 50 °C. Glyoxal (30% w/w in water, 7.2 mL, 44.5 mmol, 0.45 eq.) and acetic acid (0.5 mL, 477 mg, 21.0 mmol, 0.21 eq.) were added and the resulting mixture was stirred at room temperature during 4h. A solid separated. It was filtered and washed with cold methanol to afford, after drying under vacuum, 17.0 g of a yellow powder (37.0 mmol, 75%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) = 8.16 (s, 2H, H_{imine}), 6.90 (s, 4H, H_{Ar}), 2.85 (hept, *J* = 6,8 Hz, 4H, CH(CH₃)₂), 1.13 (d, *J* = 6,8 Hz, 24H, CH(CH₃)₂). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 163.5 (C_{imine}),

[145.1, 139.0, 136.8, (C_{qAr})], 114.1 (CH_{Ar}), 28.3 (CH(CH₃)₂), 23.3 (CH(CH₃)₂). IR (cm⁻¹): 2961, 2101 (N₃), 1625 (imine), 1598, 1461, 1442, 1336, 1302, 1233, 1182, 795. HRMS (ESI⁺) calculated for C₂₆H₃₅N₈ [M+ H]⁺: 459.2985, found: 459.2993.

N,N'-bis(4-azido-2,6-diisopropylphenyl)imidazolium chloride (5): to 200 mL of warm (70 °C) ethyl acetate were added under stirring **4** (11.0 g, 24.0 mmol, 1.0 eq.) and paraformaldehyde (1.06 g, 35.3 mmol, 1.47 eq.). TMSCl (3.04 mL, 24.0 mmol, 1.0 eq.) diluted in 20 mL of ethyl acetate was added dropwise and the reaction mixture was stirred overnight. After cooling to RT, the solvent was evaporated under reduced pressure and the resulting oil was triturated with tert-butylmethylether until a solid separated. 6.90 g of a brown powder were recovered by filtration (13.6 mmol, 57%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) = 10.24 (t, *J* = 1.2 Hz, 1H, NCHN), 8.53 (d, *J* = 1.2 Hz, 2H, NCHCHN), 7.19 (s, 4H, H_{Ar}), 2.30 (hept, *J* = 6.8 Hz, 4H, CH(CH₃)₂), [1.23 (d, *J* = 6.8 Hz, 12H), 1.13 (d, *J* = 6.8 Hz, 12H), (CH(CH₃)₂)]. ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = [147.3, 143.7, 126.9, C_{qAr}], 141.5 (NCHN), 126.3 (NCHCHN), 115.3 (CH_{Ar}), 29.5 (CH(CH₃)₂), [24.7, 23.7 CH(CH₃)₂]. IR (cm⁻¹): 2966, 2929, 2870, 2106 (N₃), 1597, 1539, 1464, 1339, 1308, 1249, 1238. HRMS (ESI⁺) calculated for C₂₇H₃₅N₈ [M]⁺: 471.2979, found: 471.2979.

N,N'-bis(2,6-diisopropyl-4-(6-(hydroxymethyl)-5,5a,6,6a,7,8-hexahydrocyclopropa[5,6]cycloocta[1,2-d][1,2,3]triazol-1(4H)-yl)phenyl)imidazolium chloride (9): to 212 μL of methanol were added **5** (16.0 mg, 31.7 μmol, 1.0 eq.) and **8** (10.0 mg, 66.6 μmol, 2.1 eq.). An exothermic reaction occurred instantaneously. The reaction mixture was stirred 2 hours. Evaporation of the solvent afforded 26.0 mg of a pale reddish solid. ¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄): δ (ppm) = 10.25 (t, *J* = 1.5 Hz), 8.51 (d, *J* = 1.5 Hz, 2H), 7.65 (s, 4H), 3.46 (dd, *J* = 7.0 Hz, *J* = 11.0 Hz, 2H), 3.40 (dd, *J* = 7.0 Hz, *J* = 11.0 Hz, 2H), 3.08 (ddd, *J* = 3.0 Hz, *J* = 7.5 Hz, *J* = 16.0 Hz, 2H), 2.99-2.90 (m, 4H), 2.78 (ddd, *J* = 3.0 Hz, *J* = 9.5 Hz, *J* = 16.0 Hz, 2H), 2.61 (hept, *J* = 7.0 Hz, 4H), 2.48 (m, 2H), 2.39 (m, 2H), 1.51 (m, 4H), 1.41 (d, *J* = 7.0 Hz, 12 H), 1.33 (d, *J* = 7.0 Hz, 12H), 0.90 (m, 4H), 0.73 (m, 2H). ¹³C NMR (100 MHz, MeOH-d₄): δ (ppm) = [149.2, 147.0, 137.3, 132.4, C_{qAr}], 141.2, 128.1, 124.0, 66.6, 31.02, 29.1, 28.8, 28.3, 26.5, 24.74, 24.72, 24.5, 23.81, 23.78, 23.75, 23.70. See ESI[†] for further attributions and 2D NMR data. HRMS (ESI⁺) calculated for C₄₇H₆₃N₈O₂ [M]⁺: 771.5074, found: 771.5063.

N,N'-bis[2,6-diisopropyl-4-(4-phenyl-1,2,3-1H-triazol-1-yl)phenyl]1,4-diazabuta-1,3-diene (10): to 36 mL of methanol were added **4** (2.00 g, 4.36 mmol, 1.0 eq.), phenyl acetylene (1.05 mL, 9.59 mmol, 2.2 eq.) and **6** (14.0 mg, 21.9 μ mol, 0.5 mol-%). The reaction mixture was stirred at 60°C overnight. The resulting solid was filtered, washed with cold (0°C) methanol and dried under reduced pressure to yield 2.17 g (3.28 mmol, 75%) of a yellow powder. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = [8.21 (s, 2H), 8.18 (s, 2H), (H_{imine} , $\text{H}_{\text{triazole}}$)], 7.95 (d, J = 7.3 Hz, 4H, H_{Ph}), 7.59 (s, 4H, H_{Ar}), 7.49 (t, J = 7.3 Hz, 4H, H_{Ph}), 7.40 (t, J = 7.3 Hz, 2H, H_{Ph}), 3.04 (hept, J = 6.8 Hz, 4H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.31 (d, J = 6.8 Hz, 24H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 163.5 (C_{imine}), [148.4, 148.3, 138.9, 134.8, 130.5, (C_{qAr})], [129.1, 128.5, 126.0, (CH_{Ph})], 118.1 ($\text{CH}_{\text{triazole}}$), 116.3 (CH_{Ar}), 28.6 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 23.7 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$). IR (cm^{-1}): 2969, 2358, 1650 (imine), 1472, 1240, 1043, 871, 771. HRMS (ESI^+) calculated for $\text{C}_{43}\text{H}_{47}\text{N}_8$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$: 663.3924, found: 663.3910.

N,N'-bis[2,6-diisopropyl-4-(4-hydroxymethyl-1,2,3-1H-triazol-1-yl)phenyl]-1,4-diazabuta-1,3-diene (11): to a mixture of ethyl acetate and MeOH (v/v = 4/1, 25 mL) were added **4** (2.38 g, 5.19 mmol, 1.0 eq.), propargyl alcohol (674 μ L, 11.4 mmol, 2.2 eq.) and **6** (64.0 mg, 44 μ mol, 0.8 mol-%). The reaction mixture was stirred at 30 °C for 72h. The formed solid was filtered, washed with cold (0 °C) ethyl acetate / MeOH (v/v = 4/1, 25 mL) and dried under reduced pressure to afford 2.54 g of a yellow powder (4.94 mmol, 95%). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ (ppm) = 8.79 (s, 2H, $\text{H}_{\text{triazole}}$), 8.29 (s, 2H, H_{imine}), 7.70 (s, 4H, H_{Ar}), 5.35 (t, J = 5.8 Hz, 2H, OH), 4.62 (d, J = 5.8 Hz, 4H, CH_2OH), 2.94 (hept, J = 6.8 Hz, 4H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.22 (d, J = 6.8 Hz, 24H $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 163.9 (C_{imine}), [148.7, 147.3, 137.7, 133.9, (C_{qAr})], 120.9 ($\text{CH}_{\text{triazole}}$), 115.0 (CH_{Ar}), 54.8 (CH_2OH), 27.6 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 22.6 $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$. IR (cm^{-1}): 3300 (broad, OH) 2962, 1619 (imine), 1481, 1342, 1239, 1020. HRMS (ESI^+): calculated for $\text{C}_{33}\text{H}_{44}\text{N}_8\text{O}_2$ [M] $^+$: 583.3509 Found: 583.3514..

N,N'-bis 2,6-diisopropyl-4-[4-(N-(2-hydroxyethyl)-N,N-dimethylammoniomethyl)-1,2,3-1H-triazol-1-yl]phenyl]1,4-diazabuta-1,3-diene dichloride (12): to a mixture of 7 mL of ethyl acetate and 2 mL of methanol were added **4** (750 mg, 1.64 mmol, 1.0 eq.), N-(2-hydroxyethyl)-N,N-dimethylprop-2-yn-1-aminium chloride (535 mg, 3.27 mmol, 2.0 eq.) and **6** (10.0 mg, 16 μ mol, 1 mol-%). The reaction mixture was heated under stirring at 60°C during 4h. A yellow solid formed. The solution was

evaporated to dryness, the solid residue was washed several times with ethyl acetate and dried in vacuum. Isolated mass: 1.11 g (1.41 mmol, 86%). ^1H NMR (400 MHz, MeOH- d_4): δ (ppm) = 8.90 (s, 2H, $\text{H}_{\text{triazole}}$), 8.25 (s, 2H, H_{imine}), 7.73 (s, 4H, H_{Ar}), 4.86 (s, 4H, $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 4.18 (t, $J = 4.8$ Hz, 4H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$), 3.47 (t, $J = 4.8$ Hz, 4H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$), 3.27 (s, 12H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 3.06 (hept, $J = 6.8$ Hz, 4H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.31 (d, $J = 6.6$ Hz, 24H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$). ^{13}C NMR (100 MHz, MeOH- d_4): δ (ppm) = 166.6 (C_{imine}), [150.2, 140.3, 137.7, 135.7 (C_{qAr})], 128.0 ($\text{CH}_{\text{triazole}}$), 117.4 (CH_{Ar}), 66.8 (NCH_2CH_2), 60.8 ($\text{NCH}_2\text{C}_{\text{triazole}}$), 57.1 (CH_2OH), 52.0 ($\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 29.7 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 23.5 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$). IR (cm^{-1}): 3200 (broad, OH), 1627 (imine), 1481, 1250, 1057, 1051, 1011, 907, 880, 801.

N,N'-bis(2,6-diisopropyl-4-(4-phenyl-1,2,3-1H-triazol-1-yl)phenyl)imidazolium chloride (13): to 25 mL of warm (70 °C) ethyl acetate were added under vigorous stirring **10** (1.68 g, 3.00 mmol, 1.0 eq.) and paraformaldehyde (127 mg, 4.23 mmol, 1.40 eq.). TMSCl (420 μL , 3.30 mmol, 1.1 eq.), in 8 mL of ethyl acetate, was added dropwise during 45 minutes and the reaction mixture was stirred during 2h before being cooled at 10 °C after what a solid formed. The solid was filtered, washed with diethyl ether and dried under reduced pressure to give 1.12 g (1.57 mmol, 52%) of a off-white powder. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) = 10.41 (s, 1H, NCHN), 9.62 (s, 2H, $\text{H}_{\text{triazole}}$), 8.71 (s, 2H, NCHCHN), 8.13 (s, 4H, H_{Ar}), 7.99 (d, $J = 7.5$ Hz, 4H, H_{Ph}), 7.55 (t, $J = 7.5$ Hz, 4H, H_{Ph}), 7.43 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H, H_{Ph}), 2.48 (hept, 4H, $J = 6.7$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), [1.40 (d, $J = 6.7$ Hz, 12H), 1.29 (d, $J = 6.7$ Hz, 12H), ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$)]. ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6 / MeOH- d_4 v/v: 1/1): δ (ppm) = [148.9, 148.5, 140.3, 130.9, 130.5, (C_{qAr})], 140.6 (NCHN), [129.7, 129.2, 126.3 (CH_{Ph})], 127.3 (NCHCHN), 120.4 ($\text{CH}_{\text{triazole}}$), 116.9 (CH_{Ar}), 30.2 $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), [24.3, 23.3, ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$)]. IR (cm^{-1}): 2969, 1603, 1540, 1478, 1230, 1018, 759. HRMS (ESI^+): calculated for $\text{C}_{43}\text{H}_{47}\text{N}_8^+$ [$\text{M}-\text{Cl}$] $^+$: 675.3924, found: 675.3939. Anal. calcd for $\text{C}_{43}\text{H}_{47}\text{ClN}_8$: C 72.60, H 6.66, N 15.75, found: C 72.03, H 6.61, N 15.75.

N,N'-bis(2,6-diisopropyl-4-(4-hydroxymethyl-1,2,3-1H-triazol-1-yl)phenyl)imidazolium chloride (14): to 10 mL of warm (40 °C) THF were added under stirring **11** (1.08 g, 1.88 mmol, 1.0 eq.) and paraformaldehyde (80.0 mg, 2.67 mmol, 1.4 eq.). TMSCl (250 μL , 2.26 mmol, 1.2 eq.) was added dropwise and the reaction was stirred overnight with vigorous stirring to form a white solid. After cooling to room temperature, the solid was filtered, washed with diethyl ether and dried under reduced pressure. Isolated mass:

786 mg (1.27 mmol, 68%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) = 10.34 (s, 1H, NCHN), 9.04 (s, 2H, $\text{H}_{\text{triazole}}$), 8.68 (s, 2H, NCHCHN), 8.07 (s, 4H, H_{Ar}), 5.44 (t, 2H, $J = 5.5$ Hz, OH), 4.67 (d, $J = 5.5$ Hz, 4H, CH_2OH), 2.56 (hept, $J = 6.7$ Hz, 4H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), [1.35 (d, $J = 6.7$ Hz, 12H), 1.25 (d, $J = 6.7$ Hz, 12H), ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$)]. ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) =, [147.2, 149.6, 139.2, 129.3, (C_{qAr})], 139.7 (NCHN), 126.4 (NCHCHN), 121.5 ($\text{CH}_{\text{triazole}}$), 115.9 (CH_{Ar}), 54.9 (CH_2OH), 29.1 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), [23.7, 22.7 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$)]. IR (cm^{-1}): 3300 (broad, OH), 2965, 2360, 1603, 1540, 1481, 1214, 1041. HRMS (ESI^+): calculated for $\text{C}_{33}\text{H}_{43}\text{N}_8\text{O}_2^+ [\text{M}-\text{Cl}]^+$: 583.3509, found: 583.3514.

$\text{N,N}'$ -bis 2,6-diisopropyl-4-[4-(N -(2-hydroxyethyl)- N,N -dimethylammoniomethyl)-1,2,3-1H-triazol-1-yl]phenyl imidazolium trichloride (15): to 15 mL of warm DMSO (50°C) was added 12 (1.47 g, 1.87 mmol, 1.0 eq.) and pivaloylmethyl chloride (408 μL , 400 mg, 2.81 mmol, 1.5 eq.). The reaction was complete after 2 days (^1H NMR). The solution was poured on 150 mL of acetone and the resulting mixture was stirred at 0°C for 1h. After filtration, washing with acetone, diethyl ether and drying under reduced pressure gave 1.35 g of a beige solid were obtained (1.62 mmol, 87%).

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) = 10.71 (s, 1H, NCHN), 9.62 (s, 2H, $\text{H}_{\text{triazole}}$), 8.72 (s, 2H, NCHCHN), 8.15 (s, 4H, H_{Ar}), 5.60 (bs, 2H, OH), 4.91 (s, 4H, $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 3.97 (m, 4H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$), 3.48 (m, 4H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$), 3.19 (s, 12H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 2.51 (hept, $J = 6.8$ Hz, 4H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), [1.39 (d, $J = 6.8$ Hz, 12H,), 1.27 (d, $J = 6.8$ Hz, 12H), $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$]. ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) = [147.4, 140.0, 138.9, 136.7, (C_{qAr})], 129.9 (NCHN), [127.5, 126.4, ($\text{CH}_{\text{triazole}}$, NCHCHN)], 116.7 (CH_{Ar}), 64.3 (NCH_2CH_2), 58.4 ($\text{NCH}_2\text{C}_{\text{triazole}}$), 54.9 (CH_2OH), 50.6 ($\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 29.2 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), [23.9, 22.9, ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$)]. IR (cm^{-1}): 3350 (broad, OH), 2965, 1602, 1484, 1468, 1355, 1257, 1051, 1010, 884. HRMS (ESI^+) calculated for $\text{C}_{41}\text{H}_{62}\text{N}_{10}\text{O}_2 [\text{M}-\text{H}]^{2+}$: 363.2529, found: 363.2528.

$\text{N,N}'$ -bis[2,6-diisopropyl-4-(4-phenyl-1,2,3-1H-triazol-1-yl)phenyl]imidazol-2-ylidene chlorosilver(I) (16): to 25 mL of dichloromethane were added 13 (500 mg, 0.701 mmol, 1.0 eq.) and Ag_2O (106 mg, 0.46 mmol, 0.65 eq.). The reaction mixture was stirred overnight in the dark before being filtered over celite and evaporated. The resulting solid was dissolved in 5mL of dichloromethane and *n*-pentane (~25 mL) was added dropwise to give 387 mg of a white solid (0.47 mmol, 67%). Monocrystals were grown by layering *n*-pentane onto a concentrated solution of 16 in dichloromethane. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6):

δ (ppm) = 9.51 (s, 2H, H_{triazole}), 8.21 (s, 2H, NCHCHN), 8.03 (s, 4H, H_{Ar}), [7.98 (d, J = 7.3 Hz, 4H), 7.54 (t, J = 7.3 Hz, 4H) 7.42 (t, J = 7.3 Hz, 2H), H_{Ph}], 2.59 (hept, J = 6.7 Hz, 4H, CH(CH₃)₂), 1.33 (m, 24H, CH(CH₃)₂). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): [149.0, 148.3, 139.2, 134.6, 130.2 (C_{qAr})] [129.2, 128.8, 126.2 (CH_{Ph})], 124.3 (d, ³J_{Ag-C} = 6 Hz, NCHCHN), 118.2 (CH_{triazole}), 117.3 (CH_{Ar}), 29.4 CH(CH₃)₂), [24.8, 24.1, CH(CH₃)₂]; (carbene carbon not detected). IR (cm⁻¹): 2966, 1602, 1478, 1404, 1231, 1046, 1019, 947, 767. Anal. calcd for C₄₃H₄₆AgClN₈: C 63.12, H 5.64, N 13.60, found: C 62.78, H 5.64, N 13.60.

N,N'-bis[2,6-diisopropyl-4-(4-phenyl-1,2,3-1H-triazol-1-yl)phenyl]imidazol-2-ylidene chlorogold(I) (17): to 6 mL of dichloromethane were added under stirring 16 (150 mg, 0.183 mmol, 1.0 eq.) and 56.7 mg of AuCl•Me₂S (0.192 mmol, 1.05 eq.). The solution was protected from light and stirred at 30 °C overnight. The solution was filtered over celite® and evaporated. The solid was taken up with 3mL of dichloromethane and n-pentane (~15 mL) was added dropwise to give 152 mg of a white powder (0.167 mmol, 91%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) = 9.52 (s, 2H, H_{triazole}), 8.21 (s, 2H, NCHCHN), [8.0 (m, 8H), 7.54 (t, J = 7.5 Hz, 4H), 7.42 (t, J = 7.5 Hz, 2H), H_{Ar}, H_{Ph}], 2.60 (hept, J = 6.8 Hz, 4H, CH(CH₃)₂), [1.39 (d, J = 6.8 Hz, 12H), 1.34 (d, J = 6.8 Hz, 12H), (CH(CH₃)₂)]. ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃/DMSO-d₆ v/v 1:2): δ (ppm) = 173.6 (C_{carbene}), [147.4, 147.3, 138.0, 133.3, 130.0, (C_{qAr})], [128.4, 127.8, 125.1 (CH_{Ph})], 124.2 (NCHCN), 119.4 (CH_{triazole}), 115.4 (CH_{Ar}), 28.6 (CH(CH₃)₂), [23.6, 23.1, (CH(CH₃)₂)]. IR (cm⁻¹): 2966, 1602, 1478, 1407, 1357, 1230, 1039, 1019, 946, 766. HRMS (ESI+) calculated for C₄₃H₄₇N₈AuCl [M + H]⁺: 907.3278, found: 907.3260. Anal. calcd for C₄₃H₄₆AuClN₈: C 56.92, H 5.11, N 12.35, found: C 56.53, H 5.02, N 12.22.

bisN,N'-bis[2,6-diisopropyl-4-(4-hydroxymethyl-1,2,3-1H-triazol-1-yl)phenyl]imidazol-2-ylidene silver(I) chloride (18): to 25 mL of methanol were added 14 (250 mg, 0.404 mmol, 1.0 eq.) and Ag₂O (60 mg, 0.260 mmol, 0.65 eq.). The suspension was refluxed overnight. The solution was filtered over celite®, evaporated and taken up with 1.5 mL of methanol and 20 mL of diethyl ether were added dropwise to give 143 mg of an off-white powder (0.106 mmol, 52%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) = 8.83 (s, 4H, H_{triazole}), 8.00 (s, 4H, NCHCHN), 7.60 (s, 8H, H_{Ar}), 5.48 (br s, 4H, OH), 4.74 (s, 8H, CH₂OH), 2.27 (hept, J = 6.9 Hz, 8H, CH(CH₃)₂), 1.05 (d, J = 6.9 Hz, 24H, CH(CH₃)₂), 0.83 (d, J = 6.9 Hz, 24H, CH(CH₃)₂). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) = 181.3 (2×d, ¹J_{C-Ag} =

186/215 Hz, C_{carbene}), [149.4, 147.0, 138.1, 133.9, (C_{qAr})], 125.9 (d, $^3J_{\text{C-Ag}} = 6$ Hz, NCHCHN), 121.3 ($\text{CH}_{\text{triazole}}$), 115.8 (CH_{Ar}), 55.0 (CH_2OH), 28.5 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), [23.3, 23.2 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$)]. IR (cm^{-1}): 3200 (broad, OH), 2969, 2910, 1602, 1485, 1406, 1234, 1050, 947, 882. HRMS (ESI^+) calculated for $\text{C}_{66}\text{H}_{85}\text{N}_{16}\text{O}_4\text{Ag}$ [$\text{M} + \text{H}$] $^{2+}$: 636.2995, found: 636.2985. Anal. calcd for $\text{C}_{66}\text{H}_{84}\text{AgClN}_{16}\text{O}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$: C 58.86, H 6.74, N 16.64, found: C 58.69, H 6.34, N 16.39.

N,N'-bis[2,6-diisopropyl-4-(4-hydroxymethyl-1,2,3-1H-triazol-1-yl)phenyl]-imidazol-2-ylidene chlorogold(I) (19): to 13 mL of methanol were added $\text{HAuCl}_4 \cdot 3.5\text{H}_2\text{O}$ (88.4 mg, 0.210 mmol, 1.05 eq.) and thiodiglycol (156.4 mg, 1.28 mmol, 6.4 eq.). The solution was heated at 40°C for a few minutes during which it turned from yellow to colourless. To 7 mL of methanol were added 14 (123.7 mg, 0.200 mmol, 1.0 eq.) and NaOH (36.4 mg, 0.91 mmol, 4.55 eq.). This solution was added onto the former to give a dark solution. After 2h at room temperature the mixture was filtered through a nylon membrane filter (0.2 μm). The resulting colourless solution was evaporated to obtain an oil which was taken up in 3 mL MeOH and 45 mL of diethyl ether were added dropwise to yield 106.0 mg of a powder. The latter was suspended in 7 mL of water and this solution introduced in a Waters Sep-Pak cartridge. Desalting was performed by the elution of 7 mL of water, followed by 14 mL of methanol. After evaporation the product was obtained as 72.0 mg (0.088 mmol, 44%) an off-white solid. ^1H NMR (400 MHz, MeOH-d_4): δ (ppm) = 8.69 (s, 2H, $\text{H}_{\text{triazole}}$), 7.92 (s, 4H, H_{Ar}), 7.90 (s, 2H, NCHCHN), 4.82 (s, 4H, CH_2OH), 2.71 (hept, $J = 6.8$ Hz, 4H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), [1.45 (d, $J = 6.8$ Hz, 12H), 1.37 (d, $J = 6.8$ Hz, 12H), ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$)]. ^{13}C NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ (ppm) = 175.9 (C_{Carbene}), [149.9, 140.8, 135.8, 126.0, (C_{qAr})], 126.0 (NCCHN), 117.4 (CH_{Ar}), 56.7 (CH_2OH), 30.8 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), [25.0, 24.4, ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$)]. IR (cm^{-1}): 3300 (broad, OH), 2970, 1603, 1484, 1046, 881, 805. HRMS (ESI^+) calculated for $\text{C}_{33}\text{H}_{43}\text{N}_8\text{O}_2\text{AuCl}$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 815.2863, found: 815.2879. Anal. calcd for $\text{C}_{33}\text{H}_{42}\text{AuClN}_8\text{O}_2$: C 48.62, H 5.19, N 13.75, found: C 48.35, H 5.26, N 13.35.

(N,N'-bis 2,6-diisopropyl-4-[4-(N-(2-hydroxyethyl)-N,N-dimethylammoniomethyl)-1,2,3-1H-triazol-1-yl]phenyl imidazol-2-ylidene)chlorogold(I) dichloride (20): to 12 mL of methanol were added $\text{HAuCl}_4 \cdot 3.5\text{H}_2\text{O}$ (74.0 mg, 0.176 mmol, 1.05 eq.) and thiodiglycol (131.0 mg, 1.07 mmol, 6.1 eq.). The solution was heated at 40°C for a few minutes during which it turned from yellow to colourless. To 6 mL of methanol were added 15 (140 mg, 0.168 mmol, 1.0 eq) and NaOH

(31.0 mg, 0.763 mmol, 4.55 eq.). This solution was added onto the former to give a dark mixture. After 3h at room temperature the latter was filtered through a nylon membrane filter (0.2 μ m). The resulting solution was evaporated to yield an oil which was triturated with 3 \times 20 mL of ether/ acetone (v/v 1:1) to give a powder. The product was dissolved in 7 mL of water and this solution introduced in a Waters Sep–Pak cartridge. Desalting was performed by the elution of 7 mL of water, followed by 7 mL of methanol. After evaporation, the product was taken up in 20 mL of water prior to lyophilisation which afforded 101 mg of **20** as an off–white solid (0.098 mmol, 59%). ^1H NMR (400 MHz, MeOH–d₄) δ (ppm) = 9.12 (s, 2H, H_{triazole}), 7.97 (s, 4H, H_{Ar}), 7.92 (s, 2H, NCHCHN), 4.92 (s, 4H, CH₂OH), 4.14 (m, 4H, NCH₂CH₂OH), 3.60 (m, 4H, NCH₂CH₂OH), 3.27 (s, 12H, N(CH₃)₂), 2.72 (hept, J = 6.8 Hz, 4H, CH(CH₃)₂), [1.44 (d, J = 6.8 Hz, 12H), 1.36 (d, J = 6.8 Hz, 12H), CH(CH₃)₂]. ^{13}C NMR (100 MHz, MeOH–d₄): δ (ppm) = 175.8, (C_{carbene}), [149.9, 139.9, 137.9, 136.0, (C_{qAr})], 128.3 (CH_{triazole}), 125.9 (NCHCHN), 118.0 (CH_{Ar}), 66.7 (NCH₂CH₂), 60.7 (NCH₂C_{triazole}), 57.1 (CH₂OH), 52.1 (N(CH₃)₂), 30.7, (CH(CH₃)₂), [24.5, 24.1 (CH(CH₃)₂)]. IR (cm^{–1}): 3250 (broad, OH), 2967, 2931, 2870, 1603, 1559, 1487, 1466, 1458, 1387, 1351, 1257, 1077, 1050, 1010, 946, 909, 881, 770. HRMS (ESI⁺) calculated for C₄₁H₆₂AuN₁₀O₂ [M]²⁺: 479.2206, found: 479.2227. Anal. calcd for C₄₁H₆₂AuCl₃N₁₀O₂: C 47.79, H 6.07, N 13.59, found: C 48.04, H 6.07, N 13.10.

[N,N'–bis(4–azido–2,6–diisopropylphenyl)imidazol–2–ylidene]chlorosilver(I)

(21): To 140 mL of dichloromethane, were added **5** (2.00 g, 3.95 mmol, 1.0 eq.) and silver oxide (595 mg, 2.57 mmol, 0.65 eq.). After 2h under stirring in the dark at room temperature, the suspension was filtered over celite® and the resulting solution evaporated under reduced pressure to afford a yellow powder. The solid was dissolved in 35 mL of dichloromethane and 120 mL of *n*–pentane were added dropwise under stirring. Filtration afforded 2.20 g of a pale brown powder (3.28 mmol, 83%). Monocrystals were grown by vapour diffusion at 4°C of *n*–pentane onto a concentrated solution of **21** in dichloromethane. ^1H NMR (400 MHz, DMSO–d₆): δ (ppm) = 8.01 (s, 2H, NCHCHN), 7.11 (s, 4H, H_{Ar}), 2.44 (hept, J = 6.8 Hz, 4H, CH(CH₃)₂), 1.20 (t, J = 6.8 Hz, 24 H, CH(CH₃)₂). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 182.4 (2 \times d, $^1J_{\text{C–Ag}}$ = 268/232 Hz, C_{carbene}), [147.5, 141.5, 131.3, (C_{qAr})], 125.1 (d, $^3J_{\text{C–Ag}}$ = 7 Hz, NCHCHN), 114.9 (CH_{Ar}), 28.5 (CH(CH₃)₂), [23.9, 23.1 (CH(CH₃)₂)]. IR (cm^{–1}): 2964, 2117 (N₃), 1655, 1597, 1469, 1385, 1365, 1337, 1312, 1283, 1273, 1250, 1100, 1073, 880,

858. Anal. Calcd for $C_{27}H_{34}AgClN_{8.2/3}CH_2Cl_2$: C 49.56, H 5.31, N 16.71, found: C 49.73, H 5.38, N 16.27.

[N,N'-bis(4-azido-2,6-diisopropylphenyl)-imidazol-2-ylidene]chlorogold(I)

(22): 21 (417 mg, 0.68 mmol, 1.0 eq.) and $AuCl \cdot Me_2S$ (200 mg, 0.68 mmol, 1.0 eq.) were dissolved in 21 mL of dichloromethane. The reaction mixture was stirred during 24 h at 30 °C – protected from light – before filtration over celite® and evaporation under reduced pressure. The resulting solid was taken up with dichloromethane (6 mL) and 40 mL of *n*-pentane were added dropwise under stirring to afford 345 mg of a white solid (0.45 mmol, 66%). Monocrystals were grown by vapour diffusion at 4 °C of *n*-pentane onto a concentrated solution of **22** in dichloromethane. 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ (ppm) = 8.01 (s, 2H, NCHCHN), 7.10 (s, 4H, H_{Ar}), 2.44 (hept, $J = 6,8$ Hz, 4H, $CH(CH_3)_2$), [1.25 (d, $J = 6,8$ Hz, 12H), 1.20 (d, $J = 6,8$ Hz, 12H), ($CH(CH_3)_2$)]. ^{13}C NMR (100 MHz, $DMSO-d_6$): δ (ppm) = 173.4 ($C_{carbene}$), [147.5, 141.5, 130.7, (C_{qAr})], 124.7 (NCHCHN), 114.8 (CH_{Ar}), 28.6 ($CH(CH_3)_2$), (23.6, 23.2, $CH(CH_3)_2$). IR (cm^{-1}): 2965, 2115 (N_3), 1597, 1472, 1338, 1249, 1075, 949, 880, 858. HRMS (ESI $^+$) calculated for $C_{27}H_{37}N_8AuClNa$ [$M + Na$] $^+$: 725.2518, found: 725.2519. Anal. calcd for $C_{27}H_{34}AuClN_{8.2/3}CH_2Cl_2$: C 43.74, H 4.69, N 14.75, found: C 43.84, H 4.66, N 14.24.

N,N'-bis[2,6-diisopropyl-4-(4,5-dimethoxycarbonyl-1,2,3-1H-triazol-1-yl)phenyl]-imidazol-2-ylidene chlorogold(I) (23): in a sealed tube were added 2.5 mL of CCl_4 , **22** (35.1 mg, 50.0 μ mol, 1.0 eq.) and **7** (37.5 μ L, 0.30 mmol, 6.0 eq.). The solution was stirred at 60 °C in the dark during 240 h. The solvent was removed under reduced pressure and the resulting oil was triturated with *n*-pentane (2×20 mL). After drying under vacuum the crude material contained non-aromatic contaminants probably arising from degradation of **7** (1H NMR). The product was purified by SiO_2 column chromatography (eluent: chloroform/acetone v/v 98:2) 32.0 mg of a powder were obtained (32.5 μ mol, 65% yield).

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7.54 (s, 4H, H_{Ar}), 7.33 (s, 2H, NCHCHN), [4.04 (s, 6H), 3.96 (s, 6H), ($COOCH_3$)], 2.64 (hept, $J = 6.8$ Hz, 4H, $CH(CH_3)_2$), [1.40 (d, $J = 6.8$ Hz, 12H), 1.29 (d, $J = 6.8$ Hz, 12H), $CH(CH_3)_2$]. ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 176.5 ($C_{carbene}$), [160.2, 159.5, ($C=O$)], [148.4, 139.3, 137.9, 135.4, 133.0, C_{qAr}], 123.5 (NCHCHN), 120.7 (CH_{Ar}), [54.5, 53.0, ($COOCH_3$)], 29.5 ($CH(CH_3)_2$), [24.4, 24.0, ($CH(CH_3)_2$)]. IR (cm^{-1}): 2966, 1738 ($C=O$), 1482, 1438, 1368, 1329, 1292, 1209, 1153, 1118, 1077, 946. HRMS

(ESI⁺) calculated for C₃₉H₄₇N₈O₈AuCl [M + H]⁺: 987.2871, found: 987.2865. Anal. Calcd for C₃₉H₄₆AuClN₈O₈: C 47.45, H 4.70, N 11.35, found: C 47.62, H 4.75, N 10.85.

N,N'-bis[2,6-diisopropyl-4-(6-(hydroxymethyl)-5,5a,6,6a,7,8-hexahydrocyclopropa[5,6]cycloocta[1,2-d][1,2,3]triazol-1(4H)-yl)phenyl]-imidazol-2-ylidene chlorogold(I) (24): to 1060 µL of CCl₄ and 266 µL methanol were added **23** (22.8 mg, 32.5 µmol, 1.0 eq.) and **8** (10.0 mg, 66 µmol, 2.05 eq.). The reaction mixture was stirred 2 hours. Evaporation of the solvent afforded 32.5 mg of a pale reddish solid. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) = 8.22 (s, 2H), 7.54 (s, 4H), 3.28 (d, *J* = 6.5 Hz, 4H), 3.08 (ddd, *J* = 2.5 Hz, *J* = 7.5 Hz, *J* = 15.5 Hz, 2H), 2.91–2.78 (m, 4H), 2.71 (ddd, *J* = 3.0 Hz, *J* = 10.0 Hz, *J* = 15.5 Hz, 2H), 2.56 (hept, *J* = 7.0 Hz, 4H), 2.35 (m, 2H), 2.29 (m, 2H), 1.37–1.51 (m, 4H), 1.32 (d, *J* = 7.0 Hz, 12H), 1.27 (d, *J* = 7.0 Hz, 12H), 0.76–0.83 (m, 4H), 0.60 (m, 2H). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) = 173.2 (C_{carbene}), [147.3, 144.7, 138.1, 134.7, 134.3, (C_{qAr})], 124.8, 121.6, 64.0, 28.8, 27.6, 27.2, 26.6, 25.4, 23.69, 23.66, 23.24, 23.20, 23.1, 21.7, 21.7. See ESI[†] for further attributions and 2D NMR data. IR (cm⁻¹): 3200 (broad, OH), 2966, 2926, 2870, 1601, 1480, 1420, 1388, 1087, 1048, 947. C₄₇H₆₄AuN₈O₂Cl [M+2H]²⁺: 502.2248, found: 502.2227

Discussion supplémentaire

Les résultats décrits dans notre publication ont permis de répondre aux 5 points mentionnés :

- *Peut-on obtenir des 4-azidoanilines par un protocole simple et efficace ?*

Le protocole de Liang *et al.* nous a permis l'obtention de 20 grammes de 4-azido-2,6-diisopropylaniline. Comme nous l'avons vu ce protocole est également applicable à la 4-azido-2,6-dimethylaniline ce qui permet d'élargir le spectre des applications.

- *Ces 4-azidoanilines peuvent-elles être utilisées pour former des sels d'azido-imidazoli(ni)um ?*

La stabilité de la 4-azido-2,6-disopropylaniline est compatible avec la formation du sel d'imidazolium, en particulier avec l'étape finale de cyclisation qui est réalisée à 70°C en présence d'acide de Lewis. D'ailleurs on peut trouver dans la littérature de rares exemples de tels composés dont un sel d'imidazolium portant un azoture sur un espaceur aromatique, mais ces composés n'ont en aucun cas été engagés dans des réactions de cycloaddition.⁵⁸

Nos sels d'imidazol(in)ium modifiés avec des azotures seront dorénavant appelés IPrN₃.HX, IXyN₃.HX, SIPrN₃.HX et SIXyN₃.HX..

- *Ces sels d'azido-imidazoli(ni)um peuvent-ils être fonctionnalisés par cycloaddition azoture-alcynes ?*

Dans les conditions de la CuAAC, les sels d'imidazolium restent également inertes. Ceci est peut être due à la présence d'une charge positive centrale qui pourrait diminuer la densité électronique sur l'azote N1 de la fonction azoture. Dans ce cas, la complexation au cuivre devrait être fortement diminuée.

Par activation thermique, les sels d'imidazolium présentent une forte inertie aux cycloadditions, même vis-à-vis d'un alcyne activé : bien que ces réactions soient énergétiquement favorables, l'état de transition se situe trop haut en énergie. Par contre, dans le cas de la BCN, l'effet de tension de cycle qui est connu pour diminuer fortement l'énergie d'activation permet une réaction rapide à température ambiante (SPAAC).

Mis à part les réactions de type SPAAC, la synthèse de sels d'imidazolium fonctionnalisés dans les conditions étudiées ici doit passer par une fonctionnalisation préalable d'un précurseur bisimine. Malgré une étape de synthèse linéaire supplémentaire, la méthode de pré-fonctionnalisation est efficace aussi bien pour l'introduction de groupements hydrophobes (phényle par exemple) que pour celle de groupements hydrophiles (hydroxyméthyle ou ammonium quaternaire dérivé de la choline) permettant l'accès aux sels d'imidazolium fonctionnalisés

- *Ces sels d'azidoimidazoli(ni)ums peuvent-ils être métallés par des métaux du groupe 11 ?*

Nous avons montré que la méthode à l'oxyde d'argent permet d'obtenir de complexes [Ag(NHCN₃)Cl] et que ceux-ci peuvent servir d'agents de transfert de carbène pour obtenir efficacement des complexes d'or(I). La présence d'azoture n'influence en rien la réactivité de

l'imidazolium pour les réactions de métallation et de transmetallation. Les complexes sont stables et cristallisables (M=Ag, Au).

● *Peut-on obtenir des metallo-NHC fonctionnalisés par cycloaddition azoture alcyne ?*

Par une voie synthétique de préfonctionnalisation nous avons obtenu des complexes métal-NHC (métal =Ag, Au). Si une fonctionnalisation précoce d'un intermédiaire est nécessaire, nous avons réussi à obtenir des complexes fonctionnalisés par des pendants hydrosolubilisants relativement sophistiqués.

Par une voie de post-fonctionnalisation réalisée sur le complexe d'or(I) nous nous sommes heurtés à une réactivité thermique modérée similaire à celle d'azotures aromatiques purement organiques : si la réaction avec le diphenyle acétylène reste impossible, une réaction relativement lente (10 jours) a été menée à bien avec un alcyne activé. La longue durée est un compromis entre la réactivité et la stabilité des produits. A des températures plus élevées la transformation est plus rapide, mais elle s'accompagne de la formation de nombreux produits de dégradation. Pour le sel d'imidazolium, aucune transformation n'est observée sur une durée comparable à 60°C. Les énergies comparées des états de transition pour l'imidazolium et le complexe Au-NHC semblent indiquer, en effet, une réactivation des fonctions azotures. Comme pour les sels d'imidazolium, l'utilisation de la BCN permet un accès très rapide à une fonctionnalisation, mais ce réactif est onéreux ou nécessite une synthèse multi-étapes. Enfin, même si la CuAAC n'a pu être réalisée jusqu'à un bon avancement (et donc dans des conditions utiles en synthèse) sur le complexe d'or, cette observation est également compatible avec une réactivation partielle de l'azoture. Une étude plus approfondie des méthodes de post-fonctionnalisation sera proposé dans le Chapitre IV.

Depuis la publication de cet article d'autres composés ont été synthétisés au laboratoire par la voie de préfonctionnalisation, ces nouveaux complexes fonctionnalisés seront présentés dans le Chapitre V.

Notre stratégie globale de fonctionnalisation peut être résumée par la Figure III.15.

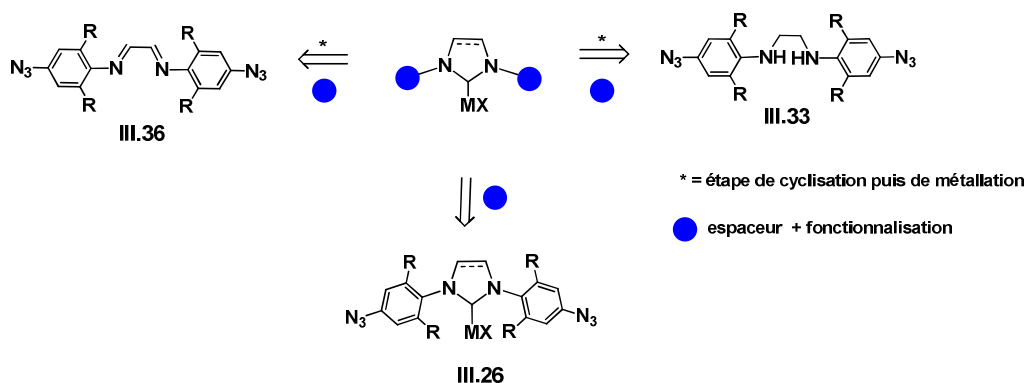


Figure III. 15 : Notre stratégie de fonctionnalisation

Contexte scientifique depuis la parution de la publication.

Depuis mars 2012, quelques autres métallo-NHC portant, soit des fonctions alcynes, soit des fonctions azotures ont été rapportés dans la littérature. En 2012 l'équipe de Johnson a communiqué préliminairement la synthèse d'un polymère **III.47** constitué de complexes Au-NHC modifiés avec des groupements alcynes et fonctionnalisé avec des groupements PEG par CuAAC.⁵⁹ Il a obtenu les sels précurseurs imidazolium avec les alcynes, soit en para (**III.45**, Figure III.16), soit en ortho (non représenté) du noyau xylyle à partir de dérivés bromé.

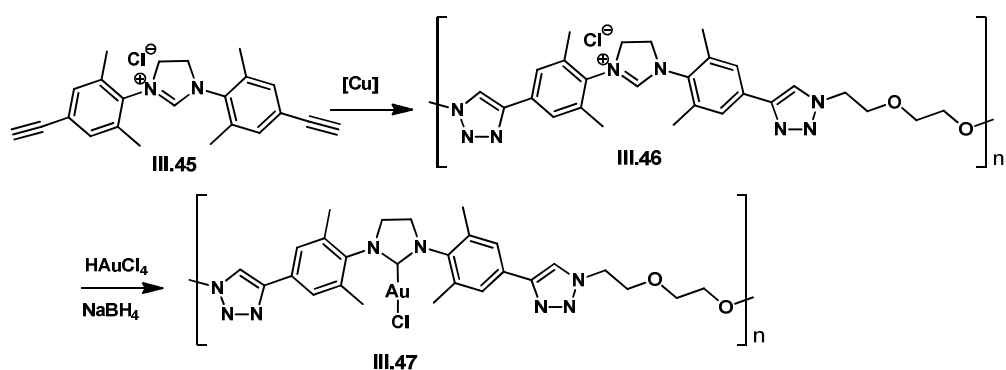


Figure III. 16: Polymère de Cu-NHC fonctionnalisés avec des chaînes PEG obtenu par CuAAC

En 2013 le groupe de Chen a synthétisé l'imidazolium **III.48** par la voie F, et en présence d'azoture de benzyle et d'une source de Cu^I (CuSO_4 + ascorbate de sodium) il a accédé au produit **III.49**.⁶⁰ En 2014 l'équipe de Plenio a publié la synthèse de précurseurs fonctionnalisables obtenus, soit à partir d'une bisamine portant des iodes en para du noyau diisopropylphényle, précurseurs de SIPr.HX (comme notre stratégie décrite dans la Figure III.12), soit à partir des dérivés bromés (**III.51**, Figure III.17).^{31a} Dans leur cas, l'introduction

des groupements fonctionnalisables, dont un alcyne **III.53**, est effectuée sur le précurseur imidazolidine mais des fonctionnalisations subséquentes n'ont pour l'instant pas été rapportées.^{31a}

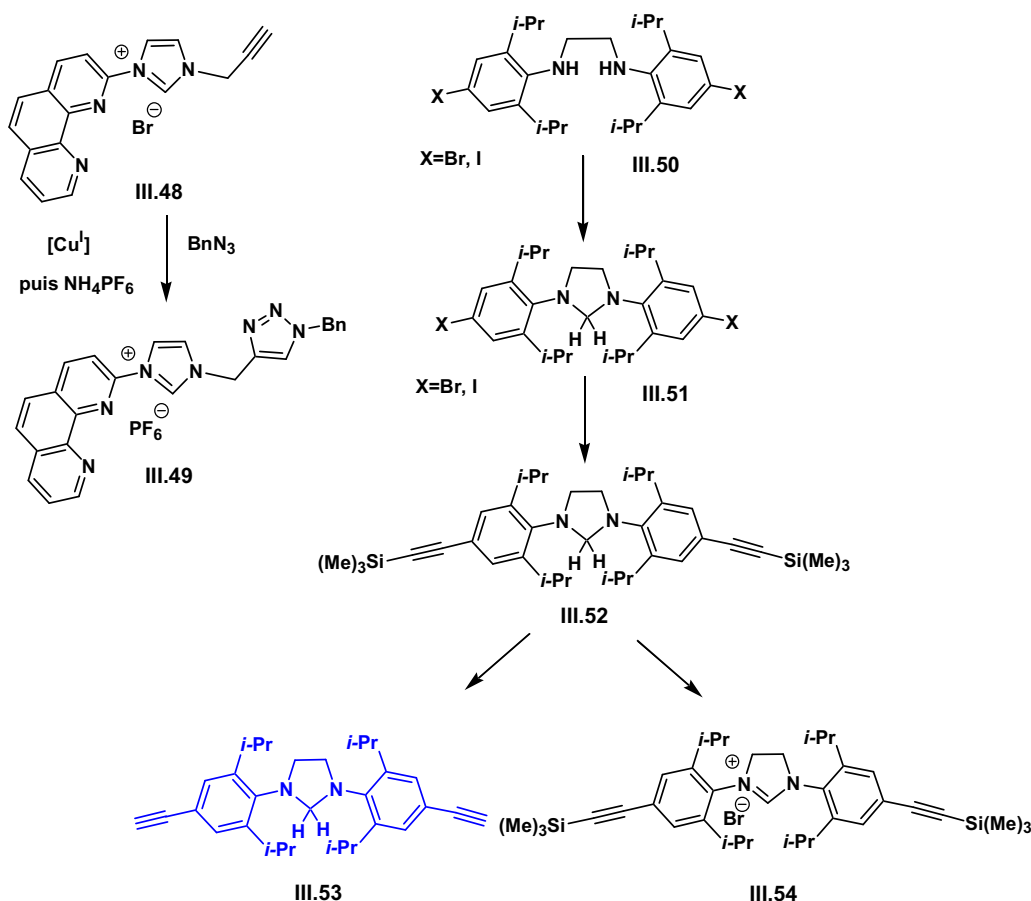


Figure III. 17 : Ligands imidazoli(ni)um ou imidazolidine modifiés avec un alcyne

Enfin en 2013 l'équipe de Messerle a synthétisé un complexe de Rh-NHC ou le bras triazole est chélatant⁶¹ et en 2014 l'équipe de Gras synthétise un complexe de palladium avec diverses fonctionnalisations.⁶²

Références bibliographiques :

1. Kühl, O., *Functionalised N-Heterocyclic Carbenes Complexes*. Chichester: 2010.
2. Benhamou, L.; Chardon, E.; Lavigne, G.; Bellemin-Laponnaz, S.; César, V., Synthetic Routes to N-Heterocyclic Carbene Precursors. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 2705-2733.
3. Tromp, D. S.; Hauwert, P.; Elsevier, C. J., Synthesis of bis-N-alkyl imidazolium salts and their palladium(0)(NHC)(η^2 -MA)₂ complexes. *Appl. Organomet. Chem.* **2012**, *26*, 335-341.

4. Shaughnessy, K. H., Hydrophilic Ligands and Their Application in Aqueous-Phase Metal-Catalyzed Reactions. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 643-710.
5. Özdemir, İ.; Yiğit, B.; Çetinkaya, B.; Ülkü, D.; Tahir, M. N.; Arıcı, C., Synthesis of a water-soluble carbene complex and its use as catalyst for the synthesis of 2,3-dimethylfuran. *J. Organomet. Chem.* **2001**, *633*, 27-32.
6. Fleckenstein, C.; Roy, S.; Leuthausser, S.; Plenio, H., Sulfonated N-heterocyclic carbenes for Suzuki coupling in water. *Chem. Commun.* **2007**, 2870-2872.
7. (a) Hong, S. H.; Grubbs, R. H., Highly Active Water-Soluble Olefin Metathesis Catalyst. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 3508-3509; (b) Gallivan, J. P.; Jordan, J. P.; Grubbs, R. H., A neutral, water-soluble olefin metathesis catalyst based on an N-heterocyclic carbene ligand. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 2577-2580.
8. (a) Jordan, J. P.; Grubbs, R. H., Small-Molecule N-Heterocyclic-Carbene-Containing Olefin-Metathesis Catalysts for Use in Water. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 5152-5155; (b) Skowerski, K.; Szczepaniak, G.; Wierzbicka, C.; Gulajski, L.; Bieniek, M.; Grela, K., Highly active catalysts for olefin metathesis in water. *Catalysis Science & Technology* **2012**, *2*, 2424-2427; (c) Tomasek, J.; Schatz, J., Olefin metathesis in aqueous media. *Green Chemistry* **2013**, *15*, 2317-2338.
9. (a) Alexander, S. G.; Cole, M. L.; Morris, J. C., Preparation of a super bulky silver N-heterocyclic carbene complex. *New J. Chem.* **2009**, *33*, 720-724; (b) Sato, H.; Fujihara, T.; Obora, Y.; Tokunaga, M.; Kiyosu, J.; Tsuji, Y., Rhodium(i) complexes with N-heterocyclic carbenes bearing a 2,3,4,5-tetraphenylphenyl and its higher dendritic frameworks. *Chem. Commun.* **2007**, 269-271.
10. Ramirez, J.; Corberan, R.; Sanau, M.; Peris, E.; Fernandez, E., Unprecedented use of silver(i) N-heterocyclic carbene complexes for the catalytic preparation of 1,2-bis(boronate) esters. *Chem. Commun.* **2005**, 3056-3058.
11. Shintani, R.; Takatsu, K.; Takeda, M.; Hayashi, T., Copper-Catalyzed Asymmetric Allylic Substitution of Allyl Phosphates with Aryl- and Alkenylboronates. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 8656-8659.
12. Gu, P.; Xu, Q.; Shi, M., Development and outlook of chiral carbene-gold(I) complexes catalyzed asymmetric reactions. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 577-584.
13. Benhamou, L.; Besnard, C.; Kündig, E. P., Chiral PEPSI Complexes: Synthesis, Characterization, and Application in Asymmetric Suzuki-Miyaura Coupling Reactions. *Organometallics* **2013**, *33*, 260-266.
14. Chun, J.; Lee, H. S.; Jung, I. G.; Lee, S. W.; Kim, H. J.; Son, S. U., Cu₂O: A Versatile Reagent for Base-Free Direct Synthesis of NHC-Copper Complexes and Decoration of 3D-MOF with Coordinatively Unsaturated NHC-Copper Species. *Organometallic* **2010**, *29*, 1518-1521.
15. Cao, C.; Sun, R.; Chen, Q.; Lv, L.; Shi, Y.; Pang, G., Palladium complexes with picolyl functionalized N-heterocyclic carbene ligands and their application in the Mizoroki-Heck reaction. *Transition Met. Chem.* **2013**, *38*, 351-358.
16. Flidel, C.; Schnee, G.; Braunstein, P., Versatile coordination modes of novel hemilabile S-NHC ligands. *Dalton Trans.* **2009**, 2474-2476.
17. Bernhammer, J. C.; Huynh, H. V., Platinum(II) Complexes with Thioether-Functionalized Benzimidazolin-2-ylidene Ligands: Synthesis, Structural Characterization, and Application in Hydroelementation Reactions. *Organometallics* **2013**, *33*, 172-180.
18. (a) Wimberg, J.; Meyer, S.; Dechert, S.; Meyer, F., Gold(I), Gold(III), and Heterometallic Gold(I)-Silver(I) and Gold(I)-Copper(I) Complexes of a Pyridazine-Bridged NHC/Pyrazole Hybrid Ligand and Their Initial Application in Catalysis. *Organometallics* **2012**, *31*, 5025-5033; (b) Strasser, C. E.; Catalano, V. J., Luminescent Copper(I) Halide Adducts of [Au(im(CH₂py)₂)₂]PF₆ Exhibiting Short Au(I)···Cu(I) Separations and Unusual Semibridging NHC Ligands. *Inorg. Chem.* **2011**, *50*, 11228-11234.
19. Strasser, C. E.; Catalano, V. J., "On-Off" Au(I)···Cu(I) Interactions in a Au(NHC)₂ Luminescent Vapochromic Sensor. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 10009-10011.
20. (a) Rubbiani, R.; Schuh, E.; Meyer, A.; Lemke, J.; Wimberg, J.; Metzler-Nolte, N.; Meyer, F.; Mohr, F.; Ott, I., TrxR inhibition and antiproliferative activities of structurally diverse gold N-heterocyclic carbene complexes. *MedChemComm* **2013**, *4*, 942-948; (b) Zhao, Y.; Gilbertson, S. R., Synthesis of Proline-Based N-Heterocyclic Carbene Ligands. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 1033-1035.
21. Tewes, F.; Schlecker, A.; Harms, K.; Glorius, F., Carbohydrate-containing N-heterocyclic carbene complexes. *J. Organomet. Chem.* **2007**, *692*, 4593-4602.
22. Chardon, E.; Puleo, G. L.; Dahm, G.; Guichard, G.; Bellemin-Laponnaz, S., Direct functionalisation of group 10 N-heterocyclic carbene complexes for diversity enhancement. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 5864-5866.
23. Dröge, T.; Glorius, F., The Measure of All Rings—N-Heterocyclic Carbenes. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 6940-6952.
24. Long, N. J.; Williams, C. K., Metal Alkynyl σ Complexes: Synthesis and Materials. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 2586-2617.
25. Barz, M.; Herdtweck, E.; Thiel, W. R., Transition Metal Complexes with Organoazide Ligands: Synthesis, Structural Chemistry, and Reactivity. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2262-2265.

26. Brotherton, W. S.; Guha, P. M.; Phan, H.; Clark, R. J.; Shatruk, M.; Zhu, L., Tridentate complexes of 2,6-bis(4-substituted-1,2,3-triazol-1-ylmethyl)pyridine and its organic azide precursors: an application of the copper(ii) acetate-accelerated azide-alkyne cycloaddition. *Dalton Trans.* **2011**, *40*, 3655-3665.
27. Cenini, S.; Gallo, E.; Caselli, A.; Ragaini, F.; Fantauzzi, S.; Piangiolino, C., Coordination chemistry of organic azides and amination reactions catalyzed by transition metal complexes. *Coord. Chem. Rev.* **2006**, *250*, 1234-1253.
28. (a) Andersen, J.; Madsen, U.; Bjorkling, F.; Liang, X. F., Rapid synthesis of aryl azides from aryl halides under mild conditions. *Synlett.* **2005**, 2209-2213; (b) Veerakumar, P.; Velayudham, M.; Lu, K.-L.; Rajagopal, S., Highly dispersed silica-supported nanocopper as an efficient heterogeneous catalyst: application in the synthesis of 1,2,3-triazoles and thioethers. *Catalysis Science & Technology* **2011**, *1*, 1512-1525.
29. Adimurthy, S.; Ramachandraiah, G.; Ghosh, P. K.; Bedekar, A. V., A new, environment friendly protocol for iodination of electron-rich aromatic compounds. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 5099-5101 et les références citées dans cet article.
30. Suzuki, H.; Maruyama, K.; Goto, R., The Synthesis of Four Isomeric Diiodo-*m*-xylenes. Their Isomerization in Sulfuric and Polyphosphoric Acids. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1965**, *38*, 1590-1595.
31. (a) Egert, M.; Walther, S.; Plenio, H., Synthesis of Substituted Imidazolidines: Base-Stable Precursors of 4,5-Dihydro-1H-imidazol-3-ium Salts and N-Heterocyclic Carbenes. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, *2014*, 4362-4369; (b) Xu, G.; Gilbertson, S. R., Development of Building Blocks for the Synthesis of N-Heterocyclic Carbene Ligands. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4605-4608.
32. Meiries, S.; Nolan, S. P., A New Synthetic Route to p-Methoxy-2,6-disubstituted Anilines and their Conversion into N-Heterocyclic Carbene Precursors. *Synlett* **2014**, *25*, 393-398.
33. Gaulier, C.; Hospital, A.; Legeret, B.; Delmas, A. F.; Aucagne, V.; Cisnetti, F.; Gautier, A., A water soluble CuI-NHC for CuAAC ligation of unprotected peptides under open air conditions. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 4005-4007.
34. (a) Diez-Gonzalez, S.; Marion, N.; Nolan, S. P., N-Heterocyclic Carbenes in Late Transition Metal Catalysis. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 3612-3676; (b) Schuster, O.; Yang, L.; Raubenheimer, H. G.; Albrecht, M., Beyond Conventional N-Heterocyclic Carbenes: Abnormal, Remote, and Other Classes of NHC Ligands with Reduced Heteroatom Stabilization. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 3445-3478.
35. (a) Nolan, S. P., *N-Heterocyclic Carbenes in Synthesis* Weinheim: 2006; (b) Diez Gonzalès, S., *N-Heterocyclic Carbenes From Laboratory Curiosities to Efficient Synthetic Tools*. RSC: **2011**.
36. (a) Hindi, K. M.; Panzner, M. J.; Tessier, C. A.; Cannon, C. L.; Youngs, W. J., The Medicinal Applications of Imidazolium Carbene-Metal Complexes. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 3859-3884; (b) Teyssot, M.-L.; Jarrousse, A.-S.; Manin, M.; Chevry, A.; Roche, S.; Norre, F.; Beaudoin, C.; Morel, L.; Boyer, D.; Mahiou, R.; Gautier, A., Metal-NHC complexes: a survey of anti-cancer properties. *Dalton Trans.* **2009**, 6894-6902; (c) Gautier, A.; Cisnetti, F., Advances in metal-carbene complexes as potent anti-cancer agents. *Metallomics* **2012**, *4*, 23-32.
37. (a) Meldal, M.; Tornøe, C. W., Cu-catalyzed azide-alkyne cycloaddition. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2952-3015; (b) Amblard, F.; Cho, J. H.; Schinazi, R. F., Cu(I)-Catalyzed Huisgen Azide-Alkyne 1,3-Dipolar Cycloaddition Reaction in Nucleoside, Nucleotide, and Oligonucleotide Chemistry. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 4207-4220; (c) Iha, R. K.; Wooley, K. L.; Nystrom, A. M.; Burke, D. J.; Kade, M. J.; Hawker, C. J., Applications of Orthogonal "Click" Chemistries in the Synthesis of Functional Soft Materials. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 5620-5686; (d) Struthers, H.; Mindt, T. L.; Schibli, R., Metal chelating systems synthesized using the copper(I) catalyzed azide-alkyne cycloaddition. *Dalton Trans.* **2010**, *39*, 675-696.
38. (a) Tornøe, C. W.; Meldal, M., *Peptide : The wave of the Future* Kluwer Academic Publishers , Dordrecht: 2001; (b) Kolb, H. C.; Finn, M. G.; Sharpless, K. B., Click chemistry: Diverse chemical function from a few good reactions. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2004; (c) Tornøe, C. W.; Christensen, C.; Meldal, M., Peptidotriazoles on solid phase: 1,2,3 -triazoles by regiospecific copper(I)-catalyzed 1,3-dipolar cycloadditions of terminal alkynes to azides. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3057-3064; (d) Zhang, L.; Chen, X. G.; Xue, P.; Sun, H. H. Y.; Williams, I. D.; Sharpless, K. B.; Fokin, V. V.; Jia, G. C., Ruthenium-catalyzed cycloaddition of alkynes and organic azides. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15998-15999.
39. (a) Hongfa, C.; Su, H. L.; Bazzi, H. S.; Bergbreiter, D. E., Polyisobutylene-Anchored N-Heterocyclic Carbene Ligands. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 665-667; (b) Gu, S.; Xu, H.; Zhang, N.; Chen, W., Triazole-Functionalized N-Heterocyclic Carbene Complexes of Palladium and Platinum and Efficient Aqueous Suzuki-Miyaura Coupling Reaction. *Chem. Asian. J.* **2010**, *5*, 1677-1686; (c) Warsink, S.; Drost, R. M.; Lutz, M.; Spek, A. L.; Elsevier, C. J., Modular Synthesis of Bidentate Triazolyl-Functionalized N-Heterocyclic Carbenes and Their Palladium Complexes. *Organometallic* **2010**, *29*, 3109-3116; (d) He, Y.; Cai, C., A simple procedure for the polymer-supported N-heterocyclic carbene-rhodium complex via click chemistry: a recyclable catalyst for the addition of arylboronic acids to aldehydes. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 12319-12321; (e) Gaulier, C.; Hospital, A.; Legeret, B.; Delmas, A. F.; Aucagne, V.; Cisnetti, F.; Gautier, A., A water soluble Cu-I-NHC for CuAAC ligation of unprotected peptides under open air conditions. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 4005-4007.

40. (a) Urankar, D.; Kosmrlj, J., Preparation of diazenecarboxamide-carboplatin conjugates by click chemistry. *Inorg. Chim. Acta.* **2010**, *363*, 3817-3822; (b) McDonald, A. R.; Dijkstra, H. P.; Suijkerbuijk, B. M. J. M.; van Klink, G. P. M.; van Koten, G., "Click" Immobilization of Organometallic Pincer Catalysts for C-C Coupling Reactions. *Organometallic* **2009**, *28*, 4689-4699; (c) Gauthier, S.; Weisbach, N.; Bhuvanesh, N.; Gladysz, J. A., "Click" Chemistry in Metal Coordination Spheres: Copper(I)-Catalyzed 3+2 Cycloadditions of Benzyl Azide and Platinum Polyyne Complexes $\text{trans-(C}_6\text{F}_5\text{)(p-tol(3)P)(2)Pt(C C)(n)H}$ ($n=2-6$). *Organometallic* **2009**, *28*, 5597-5599; (d) Cabrera, D. G.; Koivisto, B. D.; Leigh, D. A., A metal-complex-tolerant CuAAC 'click' protocol exemplified through the preparation of homo- and mixed-metal-coordinated 2 rotaxanes. *Chem. Commun.* **2007**, 4218-4220; (e) Yang, H.; Li, L.; Wan, L.; Zhou, Z.; Yang, S., Synthesis of water soluble PEG-functionalized iridium complex via click chemistry and application for cellular bioimaging. *Inorg. Chem. Commun.* **2010**, *13*, 1387-1390; (f) Partyka, D. V.; Updegraff, J. B., III; Zeller, M.; Hunter, A. D.; Gray, T. G., Carbon-gold bond formation through 3+2 cycloaddition reactions of gold(I) azides and terminal alkynes. *Organometallics* **2007**, *26*, 183-186; (g) Del Castillo, T. J.; Sarkar, S.; Abboud, K. A.; Veige, A. S., 1,3-Dipolar cycloaddition between a metal-azide (Ph_3PAuN_3) and a metal-acetylide ($\text{Ph}_3\text{PAuC CPh}$): an inorganic version of a click reaction. *Dalton Trans.* **2011**, *40*, 8140-8144; (h) Partyka, D. V.; Gao, L.; Teets, T. S.; Updegraff, J. B., III; Deligonul, N.; Gray, T. G., Copper-Catalyzed Huisgen 3+2 Cycloaddition of Gold(I) Alkynyls with Benzyl Azide. Syntheses, Structures, and Optical Properties. *Organometallic* **2009**, *28*, 6171-6182; (i) Sawoo, S.; Dutta, P.; Chakraborty, A.; Mukhopadhyay, R.; Bouloussa, O.; Sarkar, A., A new bio-active surface for protein immobilisation via copper-free 'click' between azido SAM and alkynyl Fischer carbene complex. *Chem. Commun.* **2008**, 5957-5959.
41. (a) Agard, N. J.; Prescher, J. A.; Bertozzi, C. R., A strain-promoted 3+2 azide-alkyne cycloaddition for covalent modification of biomolecules in living systems. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 15046-15047; (b) Dommerholt, J.; Schmidt, S.; Temming, R.; Hendriks, L. J. A.; Rutjes, F. P. J. T.; van Hest, J. C. M.; Lefebvre, D. J.; Friedl, P.; van Delft, F. L., Readily Accessible Bicyclononynes for Bioorthogonal Labeling and Three-Dimensional Imaging of Living Cells. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 9422-9425; (c) Debets, M. F.; Van Berkel, S. S.; Dommerholt, J.; Dirks, A. J.; Rutjes, F. P. J. T.; Van Delft, F. L., Bioconjugation with Strained Alkenes and Alkynes. *Acc. Chem. Res.* **2011**, *44*, 805-815.
42. Suzuki, H.; Maruyama, K.; Goto, R., Synthesis of 4 Isomeric Diiodo-m-Xylenes . Their Isomerization in Sulphuric and Polysulphuric acids. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1965**, *38*, 1590.
43. Hintermann, L., Expedient syntheses of the N-heterocyclic carbene precursor imidazolium salts IPr center dot HCl, IMes center dot HCl and IXY center dot HCl. *Beil. J. Org. Chem.* **2007**, *3*.
44. (a) Maisonnial, A.; Serafin, P.; Traikia, M.; Debiton, E.; Thery, V.; Aitken, D. J.; Lemoine, P.; Viossat, B.; Gautier, A., Click chelators for platinum-based anticancer drugs. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2008**, 298-305; (b) Hong, V.; Presolski, S. I.; Ma, C.; Finn, M. G., Analysis and Optimization of Copper-Catalyzed Azide-Alkyne Cycloaddition for Bioconjugation. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 9879-9883.
45. (a) Teyssot, M.-L.; Jarrousse, A.-S.; Chevy, A.; De Haze, A.; Beaudoin, C.; Manin, M.; Nolan, S.; Díez-González, S.; Morel, L.; Gautier, A., Toxicity of Copper(I)-NHC Complexes Against Human Tumor Cells: Induction of Cell Cycle Arrest, Apoptosis, and DNA Cleavage. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 314-318; (b) Teyssot, M.-L.; Nauton, L.; Canet, J.-L.; Cisnetti, F.; Chevy, A.; Gautier, A., Aromatic Nitrogen Donors for Efficient Copper(I)-NHC CuAAC under Reductant-Free Conditions. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 3507-3515; (c) Letribot, B.; Akue-Gedu, R.; Santio, N. M.; El-Ghozzi, M.; Avignant, D.; Cisnetti, F.; Koskinen, P. J.; Gautier, A.; Anizon, F.; Moreau, P., Use of copper(I) catalyzed azide alkyne cycloaddition (CuAAC) for the preparation of conjugated pyrrolo 2,3-a carbazole Pim kinase inhibitors. *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, *50*, 304-310.
46. Lin, J. C. Y.; Huang, R. T. W.; Lee, C. S.; Bhattacharyya, A.; Hwang, W. S.; Lin, I. J. B., Coinage Metal-N-Heterocyclic Carbene Complexes. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 3561-3598.
47. Tapu, D.; Dixon, D. A.; Roe, C., ^{13}C NMR Spectroscopy of "Arduengo-type" Carbenes and Their Derivatives. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 3385-3407.
48. Garcia-Seijo, M. I.; Sevillano, P.; Gould, R. O.; Fernandez-Anca, D.; Garcia-Fernandez, M. E., Synthesis, reactivity and comparative structural studies on copper(I) and gold(I) halo complexes with tripodal polyphosphines in 1 : 1 metal to ligand ratio. The X-ray crystal structures of three mononuclear neutral compounds. *Inorg. Chim. Acta.* **2003**, *353*, 206-216.
49. Higgins, E. M.; Sherwood, J. A.; Lindsay, A. G.; Armstrong, J.; Massey, R. S.; Alder, R. W.; O'Donoghue, A. C., pK_as of the conjugate acids of N-heterocyclic carbenes in water. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 1559-1561.
50. de Frémont, P.; Scott, N. M.; Stevens, E. D.; Nolan, S. P., Synthesis and Structural Characterization of N-Heterocyclic Carbene Gold(I) Complexes. *Organometallics* **2005**, *24*, 2411-2418.
51. Frutos, M. R.; Belderrain, T. R.; de Fremont, P.; Scott, N. M.; Nolan, S. P.; Diaz-Requejo, M. M.; Perez, P. J., A gold catalyst for carbene-transfer reactions from ethyl diazoacetate. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 5284-5288.

52. Lalezari, I.; Gomez, L. A.; Khorshidi, M., Synthesis of 1-aryl-1,2,3-triazol-4,5-dimethanol-4,5-bis(isopropylcarbamates) as potential antineoplastic agents. *J. Heterocycl. Chem.* **1990**, *27*, 687-689.
53. Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Scalmani, G.; Barone, V.; Mennucci, B.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Caricato, M.; Li, X.; Hratchian, H. P.; Izmaylov, A. F.; Bloino, J.; Zheng, G.; Sonnenberg, J. L.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Vreven, T.; Montgomery, J. A.; Peralta, J. E.; Ogliaro, F.; Bearpark, M.; Heyd, J. J.; Brothers, E.; Kudin, K. N.; Staroverov, V. N.; Kobayashi, R.; Normand, J.; Raghavachari, K.; Rendell, A.; Burant, J. C.; Iyengar, S. S.; Tomasi, J.; Cossi, M.; Rega, N.; Millam, J. M.; Klene, M.; Knox, J. E.; Cross, J. B.; Bakken, V.; Adamo, C.; Jaramillo, J.; Gomperts, R.; Stratmann, R. E.; Yazyev, O.; Austin, A. J.; Cammi, R.; Pomelli, C.; Ochterski, J. W.; Martin, R. L.; Morokuma, K.; Zakrzewski, V. G.; Voth, G. A.; Salvador, P.; Dannenberg, J. J.; Dapprich, S.; Daniels, A. D.; Farkas, Ö.; Foresman, J. B.; Ortiz, J. V.; Cioslowski, J., Fox, Gaussian, Inc., Wallingford CT: 2009.
54. Sheldrick, G. *SHELXS-97 Program for Crystal Structure Solution*, University of Gottingen, Gottingen, Germany, 1997.
55. Sheldrick, G. *SHELXL-97 Program for Crystal Structure Refinement* 1997.
56. Betteridge, P. W.; Carruthers, J. R.; Cooper, R. I.; Prout, K.; Watkin, D. J., CRYSTALS version 12: software for guided crystal structure analysis. *J. Appl. Crystallogr.* **2003**, *36*, 1487-1487.
57. Yang, H.; Li, G.; Ma, Z.; Chao, J.; Guo, Z., Three-dimensional cubic mesoporous materials with a built-in N-heterocyclic carbene for Suzuki-Miyaura coupling of aryl chlorides and C(sp³)-chlorides. *J. Catal.* **2010**, *276*, 123-133.
58. (a) Zhang, C.; Wang, Z.-X., N-Heterocyclic Carbene-Based Nickel Complexes: Synthesis and Catalysis in Cross-Couplings of Aryl Chlorides with ArMX (M = Mg or Zn). *Organometallics* **2009**, *28*, 6507-6514; (b) Guo, W.-J.; Wang, Z.-X., Cross-Coupling of ArX with ArMgBr Catalyzed by N-Heterocyclic Carbene-Based Nickel Complexes. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 1054-1061; (c) Jensen, J. F.; Worm-Leonhard, K.; Meldal, M., Optically Active (Peptido-carbene)palladium Complexes: Towards True Solid-Phase Combinatorial Libraries of Transition Metal Catalysts. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, *2008*, 3785-3797.
59. Zukhovitskiy, A. V.; Johnson, J. A., Click-O-Mer with N-heterocyclic carbenes for sensing metal ions and stabilizing gold nanoparticles. *Polymer Preprints* **2012**, *53*, 450-451.
60. Liu, B.; Chen, C.-H.; Zhang, Y.; Liu, X.; Chen, W., Dinuclear Copper(I) Complexes of Phenanthrolyl-Functionalized NHC Ligands. *Organometallics* **2013**, *32*, 5451-5460.
61. Vuong, K. Q.; Timerbulatova, M. G.; Peterson, M. B.; Bhadbhade, M.; Messerle, B. A., Cationic Rh and Ir complexes containing bidentate imidazolylidene-1,2,3-triazole donor ligands: synthesis and preliminary catalytic studies. *Dalton Trans.* **2013**, *42*, 14298-14308.
62. Gogolieva, G.; Bonin, H.; Durand, J.; Dechy-Cabaret, O.; Gras, E., Functionalisable N-Heterocyclic Carbene-Triazole Palladium Complexes and Their Application in the Suzuki-Miyaura Reaction. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2014**, *2014*, 2088-2094.

Chapitre IV. Post-auto-fonctionnalisation des complexes Cu-NHC

1. Post-fonctionnalisation des métallo-NHC

Dans le chapitre précédent, les principales méthodes de pré-fonctionnalisation de complexes métal-NHC ont été décrites, dans un contexte général, ainsi que dans le contexte particulier de nos travaux utilisant la cycloaddition azoture-alcyne. Nous avons également montré que quelques exemples de post-fonctionnalisations de type AAC sur des complexes Au^{I} -NHC sont possibles, aussi bien par une réaction thermique d'Huisgen avec un alcyne activé, que par SPAAC, de manière très efficace. L'avantage le plus évident de la post-fonctionnalisation est qu'à partir d'un seul précurseur on accède en une seule étape à une famille de complexes fonctionnalisés.

Seront qualifiés de post-fonctionnalisés, les complexes fonctionnalisés (cf. partie III.1) sur lesquels un groupement a été introduit à partir d'un complexe métal-NHC préformé, lui conférant de nouvelles propriétés. D'autres post-modifications tels les exemples donnés dans la figure 1 ne seront donc pas considérés comme étant des fonctionnalisations.¹

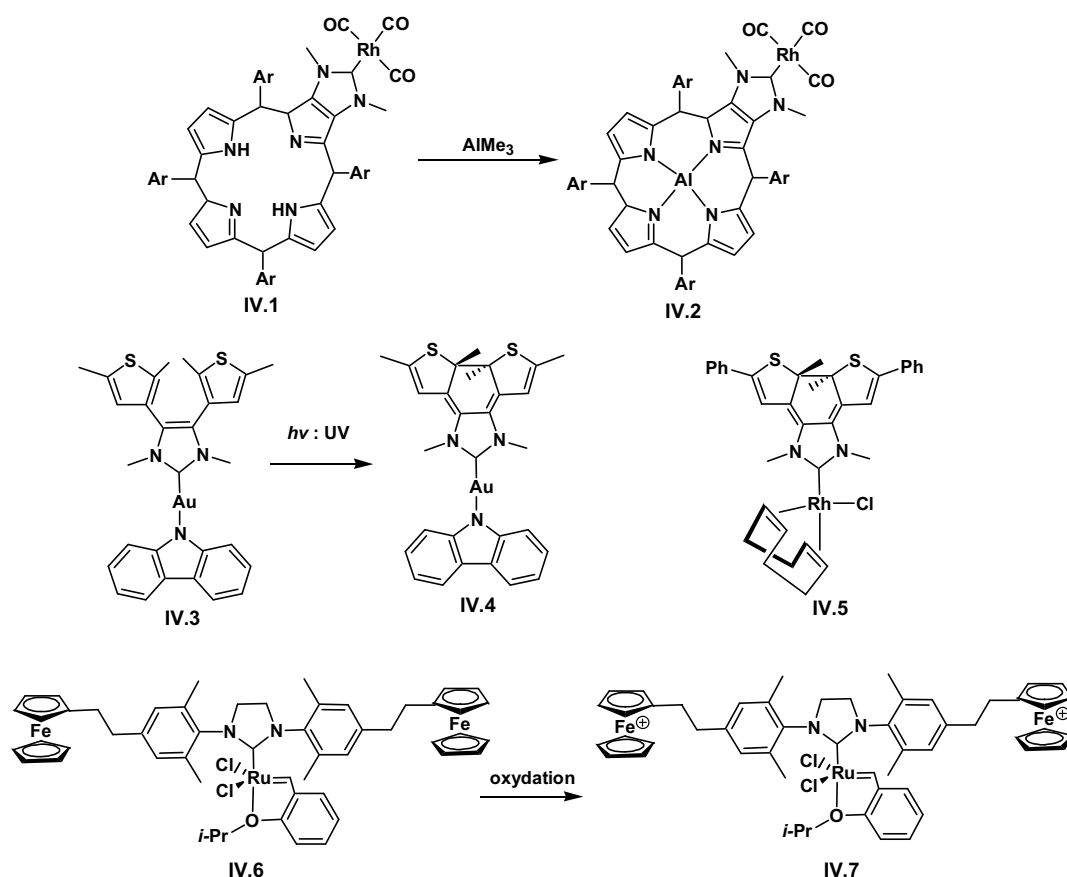


Figure IV. 1 : post-modification de métallo-NHC

Le complexe **IV.2** a été obtenu par métallation d'un complexe Rh-NHC déjà formé **IV.1**, qui est fonctionnalisé par un dérivé de porphyrine. **IV.4** et **IV.5** ont quant à eux été obtenus par cyclisation photochimique, réalisée directement sur leurs précurseurs non cyclisés. Dans ce cas là, la cyclo-réversion photochimique est possible puisqu'en irradiant **IV.5** à une longueur d'onde supérieure à 500 nm, le précurseur non cyclisé est reformé. **IV.7**^{1d} se situe à la frontière entre post-modification et fonctionnalisation. En effet, après l'oxydation des ferrocènes, (**IV.7**) précipite dans le milieu réactionnel (toluène) alors que son précurseur **IV.8** neutre réduit était soluble ; il y a donc modification de sa solubilité (Figure IV.1).

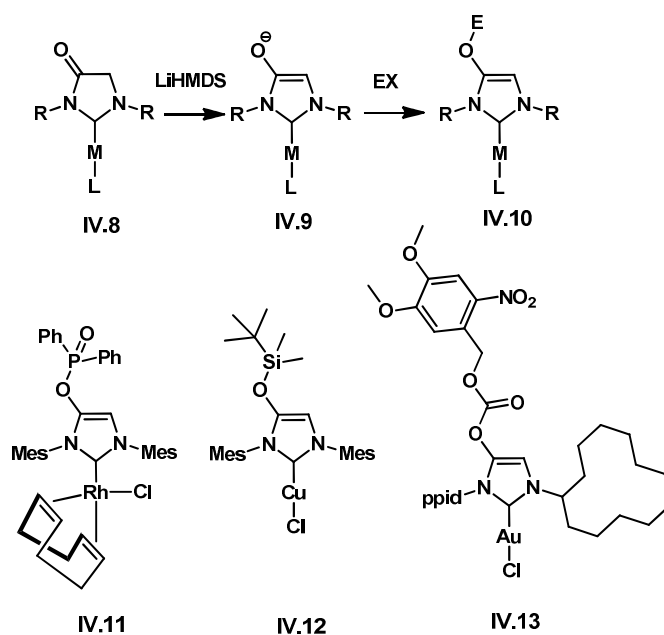


Figure IV. 2 : Post-fonctionnalisation de métallo-NHC en C₄ grâce à la réactivité de groupements énolate

La Figure IV.2 présente une stratégie qui a été à la fois utilisée par le groupe de César et Lavigne en 2009 et par le groupe de Hashmi, en 2011.² En haut de la Figure 2 est indiqué le chemin réactionnel suivi par les deux groupes pour fonctionnaliser leurs métallo-NHC. Après déprotonation de **VI.8** à l'aide d'une base forte non nucléophile, l'énolate **IV.9** est mis en présence d'un électrophile pour former **IV.10**. La synthèse des précurseurs des ligands a été effectuée à partir de formamidines selon la voie E de la Figure III.3 (p. 112) pour **IV.11** et **IV.12**. Ceux-ci ont ensuite été métallés. En revanche, le complexe d'or **IV.13** a été obtenu par une synthèse *one-pot* élégante au départ de [AuCl(tht)] (tht = tetrahydrothiophène), d'isonitrile (R de RNC devenant le substituant en C3 dans le complexe final) et d'une amine, la réaction a été réalisée à température ambiante dans le dichlorométhane.

Les composés **IV.14**, **IV.16** et **IV.18**, *C*-, *N*- et *O*- fonctionnalisés, respectivement, (Figure IV.3) ont été obtenus par une stratégie similaire par l'équipe de César et Lavigne. Les exemples innovants de post-fonctionnalisation présentés dans les Figures IV.2 et IV.3 sont cependant restreints en termes de diversité, puisque les groupements portant soit des protons acides soit des groupes fonctionnels réactifs ne peuvent être introduits dans ces conditions.

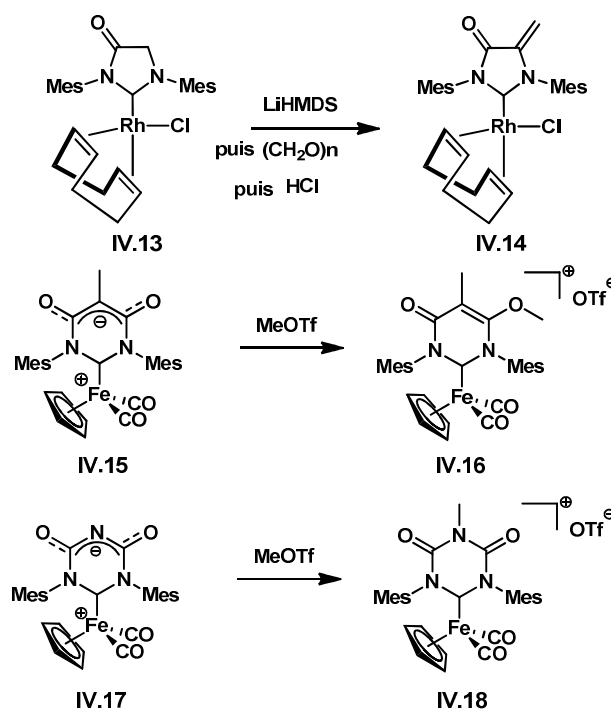


Figure IV. 3 : stratégies de *C*-, *N*- et *O*- fonctionnalisation

En 2010 Elsevier a été le premier à rapporter, comme un exemple isolé dans une publication principalement consacrée à la pré-fonctionnalisation, la synthèse d'un métallo-NHC post-fonctionnalisé par une réaction de cycloaddition azoture-alcyne catalysée au cuivre(I). Un complexe de palladium portant une fonction propargylique **IV.19** sur un des azotes a pu être « clické » en présence d'une source de cuivre(I) et d'azido-adamantane formant ainsi le complexe chélate **IV.20** (Figure IV.4).³ Un an plus tard, l'équipe de Guichard et l'équipe de Bellemin-Laponnaz utilisent la RuAAC pour greffer des molécules modifiées par des azotures sur des Pd- et Pt-NHC portant un alcyne, soit en C4, soit sur l'un des azotes (pour les Pd-NHC, complexes **IV.24** et **IV.21**, respectivement).⁴ La déprotection du TMS-alcyne ainsi que la RuAAC ont été réalisées de façon *one-pot* (les tentatives de CuAAC avaient échoué comme expliqué précédemment dans la partie III.2). Ainsi, ils ont pu accéder à des complexes Pt-NHC fonctionnalisés avec des groupements divers tels qu'un stéroïde (complexe **III.23**) ou un acide aminé (complexe **IV.23**).

En 2013 et 2014, l'équipe de Huynh, a décrit la synthèse de Pd-NHC portant des groupements post-modifiables portés par des espaceurs alkyle (**IV.26**, Figure IV.4).⁵ Ces complexes ont été obtenus à partir de composés portant, soit un brome (permettant l'introduction de nucléophiles tels que les ions acétate ou azoture), soit un iode, plus facile à déplacer, (permettant l'introduction de groupements thiocyanate, thioacétate ou, encore une fois, azoture). Mis à part un dérivé d'indazol-3-ylidène qui a été post-fonctionnalisé avec des amines secondaires,⁶ aucune autre modification de ces complexes, CuAAC comprise⁷, n'a été rapportée.

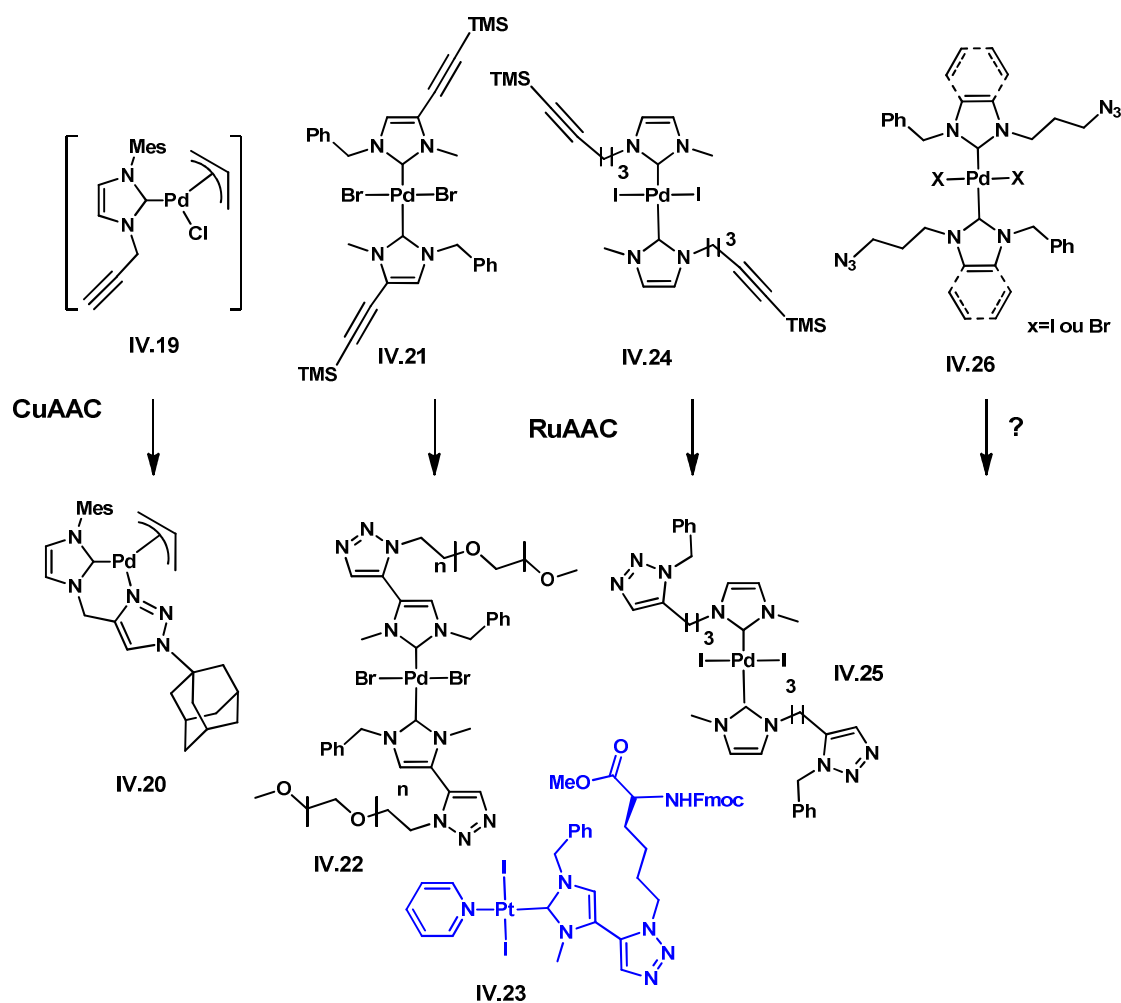


Figure IV. 4: Post-fonctionnalisation par AAC

D'autres exemples s'assimilant à des post-fonctionnalisations de métallo-NHC dans lesquels un des ligands non-carbénique a été fonctionnalisé ou échangé existent, mais ces méthodes ne seront pas exposées dans ce mémoire (quelques exemples d'introduction de ligands d'origine biologique sont donnés en référence).⁸

La post-fonctionnalisation de métallo-NHC est un domaine encore assez récent qui souffre des mêmes limitations inhérentes à toute les modifications de complexes

organométalliques, c'est-à-dire des réactivités indésirables liées à la présence du métal. Cependant, comme nous avons pu le voir dans cette partie, plusieurs stratégies ont déjà été mises au point, et certaines de ces méthodes pourraient permettre de futures applications dans des domaines variés tels que la biologie ou la catalyse.

2. Des complexes cuivre-NHC substrats et catalyseurs de CuAAC

Dans le chapitre précédent nous avons pu accéder aux métallo-NHC fonctionnalisés, soit par une méthode de pré-fonctionnalisation donnant des complexes Ag- et Au-NHC, soit par une post-fonctionnalisation (réaction thermique d'Huisgen et SPAAC) sur les complexes Au-NHC. Il faut également noter qu'une réaction CuAAC nous a fourni des indications très intéressantes.

Bien que relativement décevante sur un plan synthétique (50% d'avancement avec formation de deux produits), cette expérience indique la possibilité de réaliser une réaction catalytique au cuivre sur un métallo-NHC, $M=Au$, dans ce cas précis. Comme nous l'avons discuté au chapitre précédent, le passage d'un sel d'imidazolium à un metallocarbène semble induire une réactivation des fonctions azotures vis-à-vis d'une cycloaddition [3+2], catalysée ou non. Cette observation nous a mené à émettre l'hypothèse suivante : *un complexe cuivre(I)-NHC portant une ou des fonctions azoture devrait être capable de réaliser une réaction CuAAC en tant que catalyseur et substrat*. Evidemment, cette réaction procéderait de façon intermoléculaire, car, selon notre design, une réaction intramoléculaire est stériquement impossible (cf. Chapitre III.c).

Dans un premier temps, nous avons donc synthétisé les complexes $[Cu((S)IPrN_3)Cl]$ et $[Cu((S)IMesN_3)Cl]$ et avons tenté de répondre aux questions suivantes :

- *Des complexes portant à la fois des azotures aromatiques et un cuivre sont-ils stables ?*
- *Quelle sera la réactivité de ces complexes vis-à-vis de leur propre fonctionnalisation ?*
- *Peut-on « auto-clicker » des alcynes de natures diverses (hydrophiles, hydrophobes) ?*

CuAAC functionalization of azide-tagged Copper(I)–NHCs acting as catalyst and substrate

Clémentine Gibard, Daniel Avignant, Federico Cisnetti*, and Arnaud Gautier*

Organometallics, **2012**, 31, 7901–7908

DOI: 10.1021/om3005355

Publication Date (Web): August 15, 2012

ABSTRACT

Azide-tagged copper(I) complexes of N-heterocyclic carbenes (NHCs) analogous to the well-known di[2,6-diisopropyl]phenyl]imidazol-2-ylidene (IPr) and di[2,6-diisopropyl]phenyl]imidazolin-2-ylidene (SIPr) were synthesized and characterized. These complexes were able to act as catalyst and substrate in a model Copper-Catalyzed Azide-Alkyne (CuAAC) reaction with propargyl alcohol yielding functionalized copper(I)–NHC complexes.

INTRODUCTION

The strong metal–carbon bond of metal N-heterocyclic carbene (NHC) complexes associated with the remarkable electron donating properties of the carbene ligand and their steric protection of the metal center has allowed them to become a leading family of contemporary organometallic chemistry.⁹ Thus, they have attracted considerable interest over the last decades, first as laboratory curiosities and later on for their high catalytic efficiency. Noteworthy, their use as metal-based drugs is also being actively explored.¹⁰

Therefore, straightforward strategies for the functionalization of NHC ligands are of importance as they allow modulation of solubility, lipophilicity and reactivity. Indeed, several methods are now available to synthesize functionalized metal NHCs. Resulting structures include chiral metal–NHCs, neutral tethered oligonuclear NHC complexes, catalysts decorated with charged and/or polar groups for solubility modulation.¹¹ Most of these methods rely on a pre-functionalization strategy – ie. the imidazol(in)ium precursors are functionalized before the metallation step. However, post-functionalization approaches allow more modular synthetic pathways (Chart 1).

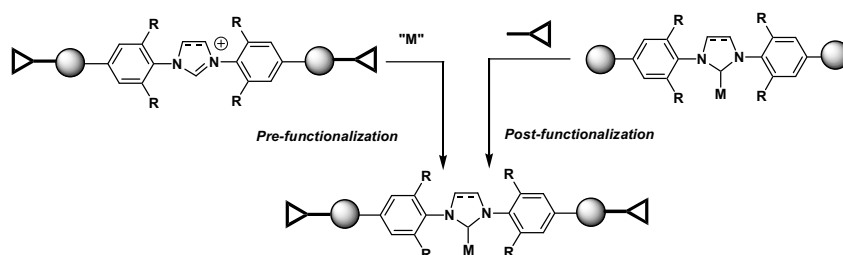


Chart 1. Functionalizations strategies.

Although azide–alkyne chemistry allowed numerous successes in post–functionalization of coordination or organometallic complexes,^{3, 12} it was seldomly used on metal–NHCs. Elsevier and coworkers reported a single example of Copper–Catalyzed Azide Alkyne Cycloaddition (CuAAC) on a palladium complex precursor to yield **1** (Chart 2).³ Guichard, Bellemin–Laponnaz and coworkers were the first to explore in detail the practicability of a catalytic azide–alkyne post–functionalization route for metal–NHCs in order to generate functionalized complexes such as **2** or **3**.⁴ The ability of the ruthenium complex $\text{Cp}^*\text{RuCl}(\text{PPh}_3)_2$ to catalyze the formation of the triazole as 1,5–regioisomer¹³ starting from alkynyl complex precursors was highlighted –however CuAAC reactions were not successful with their precursors. Importantly, this Ru-catalyzed strategy allowed the synthesis of biomolecule conjugates. Recently, we have reported a synthetic strategy implying azide–alkyne precursors allowing both pre–¹⁴, and post–functionalization.^{14b} In the latter case, the introduction of the desired functional group is performed by [2+3] Huisgen cycloaddition onto the metal–NHC. The azide-tagged gold(I)–NHC complex **4** was subjected to a thermal cycloaddition ($T = 50\text{ }^\circ\text{C}$, 10 days) with dimethylacetylene dicarboxylate to yield bis-cycloadduct **5**. Alternatively, an instantaneous exothermic reaction was observed with the strained alkyne bicyclo [6.1.0]non–4–yn–9–ylmethanol at room temperature, to afford the bis–triazole gold(I) NHCs **6**.

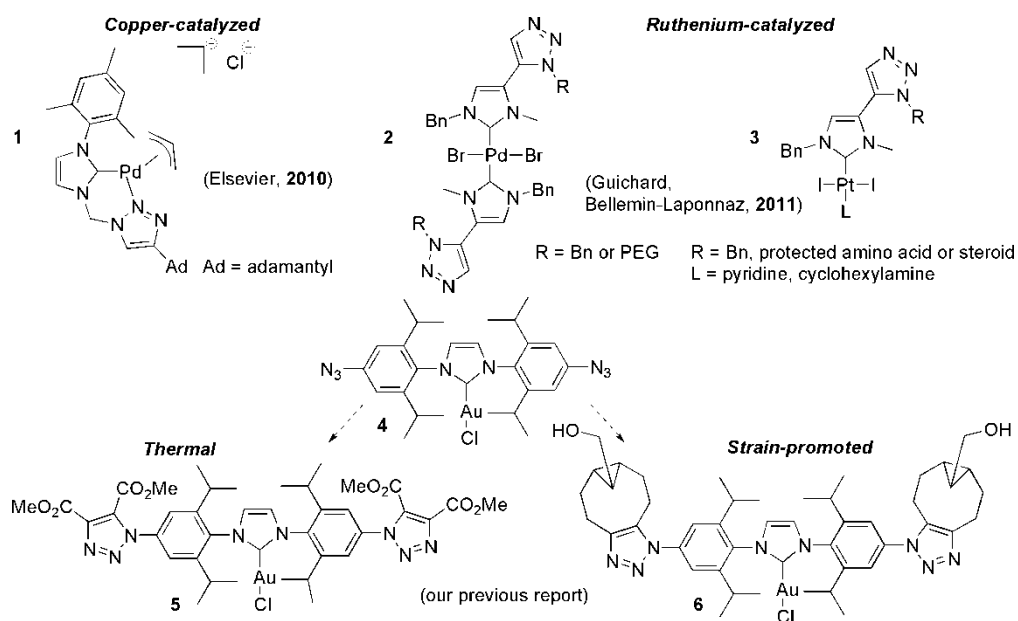


Chart 2. Post functionalization of metal-NHCs performed by azide-alkyne chemistry

In our effort to delineate efficient methods to synthesize functionalized metal-NHCs, we hypothesized that copper(I)-NHC complexes bearing azide functions could act both as a catalyst and substrate in a CuAAC functionalization strategy. To verify such assumption, we chose the unsaturated [N,N'-di(4-azido-2,6-diisopropylphenyl)imidazol-2-ylidene]chlorocopper(I), **7a** and its saturated analogue [N,N'-di(4-azido-2,6-diisopropylphenyl)imidazolin-2-ylidene]chlorocopper(I), **7b** that we reacted with propargyl alcohol (Chart 3), to exemplify a functionalization allowing both solubility modulation and the possibility of further modification.

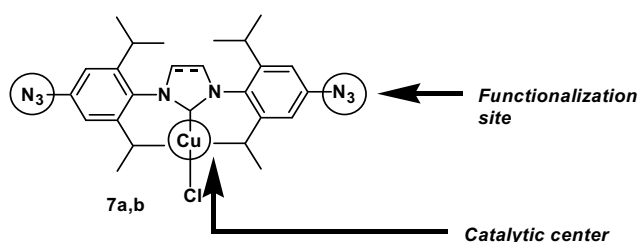
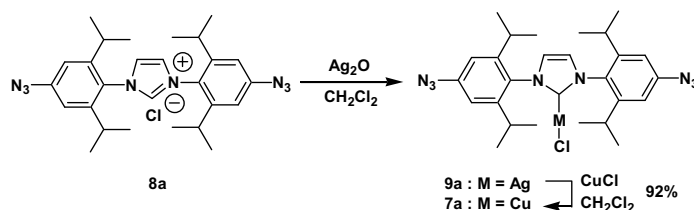


Chart 3. Post-functionalization of Cu-NHCs 7

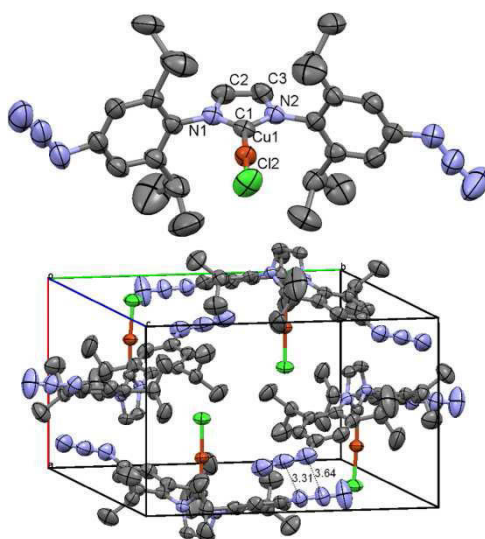
RESULTS AND DISCUSSION

The Cu(I)–NHC **7a** was straightforwardly obtained by the transmetalation route from the known silver complex **9a**^{14b}, synthesized from the corresponding imidazolium chloride **8a** (Scheme 1).



Scheme 1. Synthetic route to the copper–NHC 7a

Gratifying, the Cu(I)–NHC complex **7a** is bench stable for several months. Slow diffusion of n-pentane in a dichloromethane solution at 4°C affords suitable crystals for X-ray diffraction.† NMR and microanalysis show the presence of non-volatile – ie. remaining in the sample after prolonged drying in vacuum – dichloromethane in samples of **7a** (remark also applying to **7b**). Indeed, electron density corresponding to such a disordered solvent was detected (see experimental section). Not unexpectedly, the coordination geometry proved to be very similar to those of the known [(IPr)CuCl] (**10**) (Figure 1 and Table 1).¹⁵ The azide groups are found 7.0 Å away from the copper center. Owing to this distance and to the rigid nature of the phenylene spacer, these groups are obviously unable to interact with the copper atom, as expected. Interestingly, azide–azide dipolar interactions are apparent in the structure packing (dipole–dipole distances: 3.31 and 3.64 Å) and may be partly responsible of crystal integrity, as was found for its gold(I) and silver(I) counterparts.^{14b}

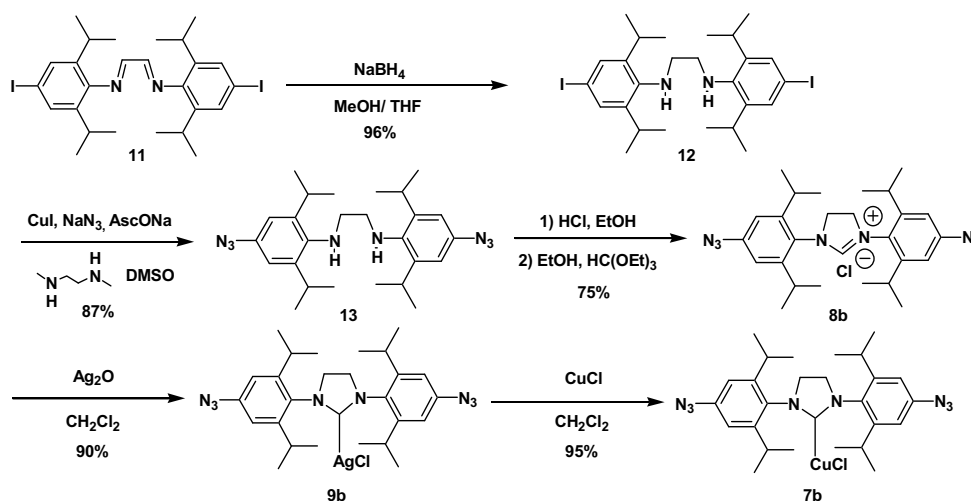


*Figure 1: ellipsoid plot of [(IPrN₃)CuCl], **7a** (top) and the corresponding packing diagram (bottom). Ellipsoids are shown at the 50% probability level and H atoms omitted for clarity.*

Table 1: Selected bond lengths (Å) and angles (°) in copper complexes **7a** and (IPr)CuCl (**10**)

	7a	10 ¹⁶
Cu1–C1	1.886(3)	1.953(8)
N1–C1	1.350(4)	1.320(7)
N2–C1	1.347(4)	1.320(7)
C2–C3	1.310(5)	1.368(15)
Cu1–Cl2	2.0933(11)	2.089(4)
N1–C1–N2	104.4(3)	108.9(6)
C1–Cu1–Cl2	176.46(11)	180.0

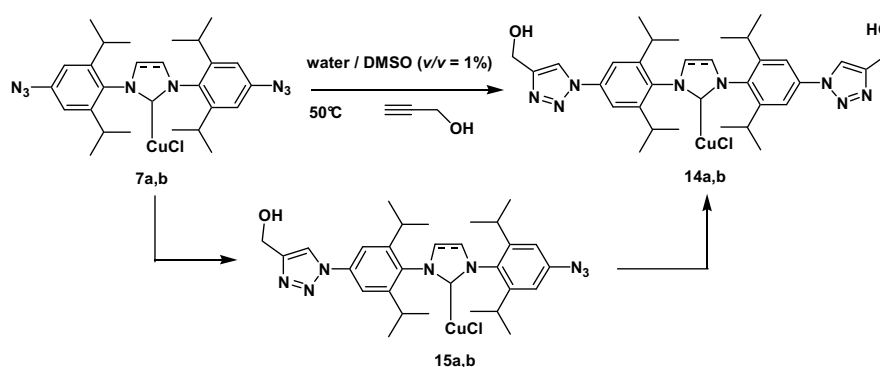
The synthetic route to **7b**, depicted in Scheme 2, starts with the known diiodoazadiene **11**¹⁷ which was reduced according to a classical procedure to the diamine **12**. Introduction of azides was performed using the copper(I) catalytic system reported by Andersen et al.¹⁶ Cyclization of **13.2HCl** using classical procedure affords the imidazolinium salt **8b**.¹⁸ This reaction sequence was performed at the gram scale with a global yield of 63%. **7b** is finally obtained similarly to **7a** using silver oxide metalation followed by copper chloride transmetalation.



Scheme 2. Synthetic route to the copper-NHC **7b**

In preliminary experiments to synthesize the expected triazole-decorated Cu-NHCs, the reactions between **7a,b** and propargyl alcohol were examined (Scheme 3). After 2 days in dry DMSO-d₆ at 50°C, ¹H NMR revealed a total lack of reactivity, as was also observed in CDCl₃. However, we found out that the reaction rates were dramatically increased by the

addition 1% (v/v) of water into the reaction medium. Indeed, a complete disappearance of both **7a,b** occur after an overnight reaction and the single products **14a,b** are observed by ^1H NMR in the crude mixture. The unique reaction product – only the triazole 1,4-regioisomer is expected to be formed in CuAAC¹⁹ – along with the result of control experiments²⁰ performed with azolium salts **8a,b** instead of the corresponding copper carbenes **7a,b** unambiguously prove the catalytic nature of the reaction. As the reaction is sterically impossible intra-molecularly (see above for structural discussion), copper complexes catalyze in an inter-molecular fashion, their functionalization with alkynes.²¹ The necessary presence of water for the reactivity is reminiscent to the behavior of the water-activated latent catalyst [(SIPr)CuCl] (**10b**) reported by Díez-González and Nolan.²² However, attempts performed with higher water content did not proceed to completion: 10% (v/v) of water resulted in significant amount of imidazol(in)ium byproduct and ‘on water’ conditions did not allow any detectable conversion.



Scheme 3. CuAAC reactions of complexes 7.

Comparisons of ^1H NMR spectra between starting materials **7a,b** and the products showed a striking difference in the aromatic part with the emergence of the characteristic singlet of the triazole moiety and a modification of the aromatic signature for both complexes **7**. Moreover, the total extinction of the IR stretching band at 2100 cm^{-1} confirmed a reaction through the azide functions. Compounds **14a,b** were isolated after evaporation of the DMSO under high vacuum and precipitation with ether from an ethanol solution in 75% and 69% yields, respectively. Importantly, neither NMR spectroscopy nor elemental analysis allows the determination of the homoleptic or heteroleptic nature of the complexes and unfortunately, all attempts to form crystals suitable for X-ray diffraction were unsuccessful.

To confirm the neutral nature of the metal-NHCs, conductivity measurements²³ for complexes **14a,b** were performed in DMSO. For the sake of comparison, we measured in the

same conditions the conductivity due to (IPr)CuCl (**10**), (SIPr)CuCl, [(IPr)₂Cu]PF₆, as well as silver complex **16** and gold complex **17** (Chart 4, Table 2).

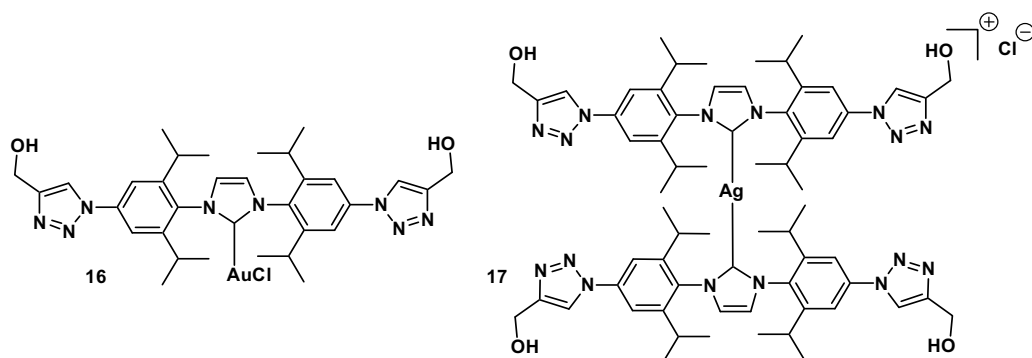


Chart 4. Gold(I) and silver(I) complexes related to **7a**.

Table 2: Molar conductivities Λ_M of solutions of copper(I)–NHCs in DMSO ($T = 20\text{ }^{\circ}\text{C}$, $c = 2.5 \cdot 10^{-3}\text{ M}$ ($\text{S cm}^{-2}\text{ mol}^{-1}$)).

Complexes	14a	14b	(IPr)CuCl	(SIPr)CuCl	[(IPr) ₂ Cu]PF ₆	16	17
Nature	Neutral	Neutral	Neutral	Neutral	Cationic	Neutral	Cationic
Λ_M	2.7	1.2	0.9	0.6	26.4 ²⁴	1.8	20.219 ²⁴

With the carbene ligand kept constant, this set of data is in agreement with the ionicity of **16** and **17**, both of which were demonstrated independently. Therefore, the neutral nature of **14a,b** is confirmed.

In order to get more information about the reactivity, the kinetic profiles of functionalization of **7a,b** with propargyl alcohol were studied by ¹H NMR at 50°C in water/DMSO-*d*₆ (v/v=1%). A time-dependent complication of the aromatic region was observed, associated with the formation of a dissymmetric compound assignable to the monotriazoles **15a,b**. Logically, at the last stage of the reactions, simplification of the spectra occurred, due to the formation of the final symmetrical compounds **14a,b** (Figure 2, Scheme 3 and ESI).

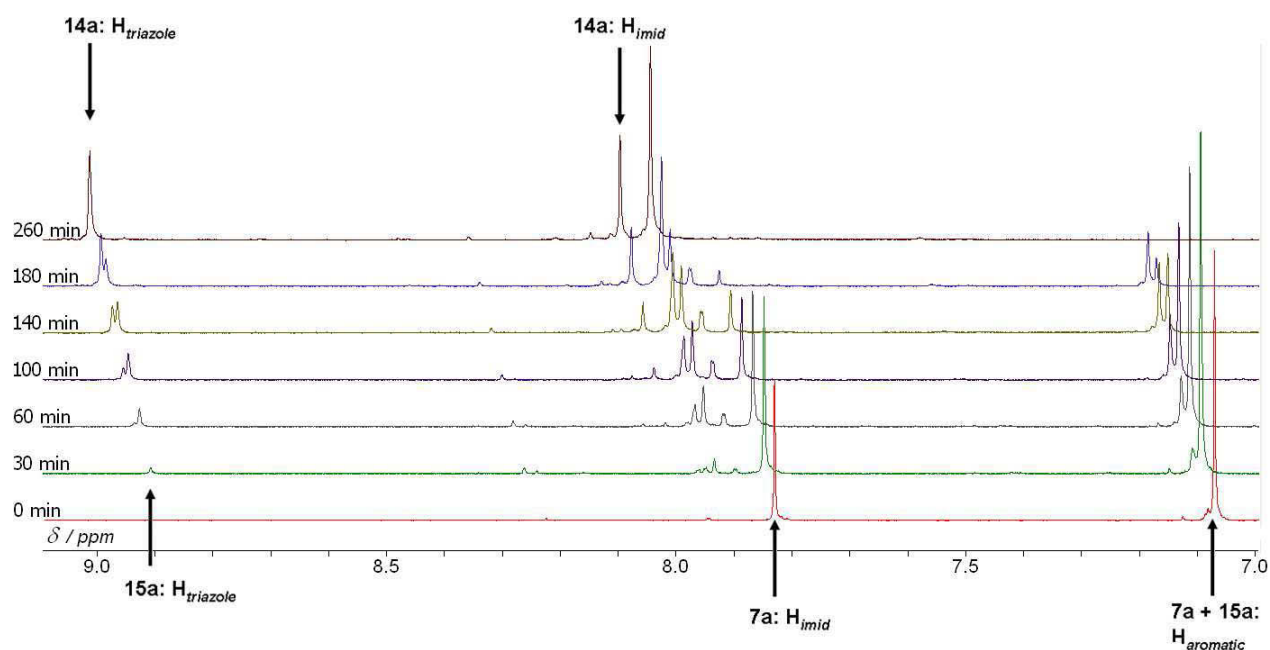


Figure 2. Formation of **14a** from **7a** and propargyl alcohol in DMSO- d_6 with 1% H_2O at 50°C as function of time.

SUMMARY

Copper(I) N-heterocyclic carbenes bearing azide functions were synthesized and characterized. For this purpose, an efficient and gram scale synthesis route to saturated imidazolium was developed, starting from easily accessible compounds. The azido complexes undergo a CuAAC reaction without the need of any additional copper(I) source, thus leading to a process usable in the post-functionalization context. In addition to the few other metal NHC post-functionalization reactions reported to date, this process could pave the way for the synthesis of a library of copper(I)-complexes using a modular approach. Further studies in this direction are undergoing in our laboratory.

EXPERIMENTAL SECTION

General considerations.

NMR spectra for compound characterization were recorded in Fourier Transform mode with a Bruker AVANCE 400 spectrometer (1H at 400 MHz, ^{13}C at 100 MHz) at 298 K. Data are reported as chemical shifts (δ) in ppm. The kinetic survey of CuAAC reactions was performed with a Bruker AVANCE 500 spectrometer (1H at 500 MHz). Residual solvent signals were used as internal references (1H , ^{13}C). Electrospray (positive mode) high-resolution mass spectra were recorded on a Q-TOF micro spectrometer (Waters), using

internal (H_3PO_4) and external lock masses (leucine–enkephalin $[\text{M} + \text{H}]^+$: $m/z = 556.2766$). IR spectra were recorded on a Shimadzu Fourier Transform Infrared Spectrophotometer FTIR–8400S. Elemental analyses were performed at the Service de Microanalyse, Université de Lorraine, Vandoeuvre–les–Nancy, France. X-ray diffraction intensity data were collected at $T = 293 \text{ K}$ with a Bruker APEX–II CCD diffractometer $[\text{Mo–K}\alpha \text{ radiation } (\lambda = 0.7107 \text{ \AA})]$. The structure was solved by direct methods with SHELXS–97²⁵ and refined with SHELXL–97²⁶ implemented in the CRYSTALS program package.²⁷ The contribution of the highly disordered solvent molecule present in the lattice was handled by the use of the PLATON/SQUEEZE procedure.²⁸ Conductivity measurements were performed at 20°C in duplicate with solutions prepared independently using a Radiometer Analytical CDM210 conductivity meter equipped with a standard 1 cm measurement cell. *Warning! Organic and inorganic azides may pose safety concerns due to their potential explosivity.* However, none of the organic azides described herein is to be considered to be dangerous according to a commonly accepted rule ($N_{\text{C}}/N_{\text{N}} > 3$).²⁹ Compounds, **8a**,^{14b} **9a**,^{14b} IPrCuCl (**10**),³⁰ $(\text{SiPrCu})\text{Cl}$,²² $[(\text{IPr})_2\text{Cu}](\text{PF}_6)$,³¹ **11**,¹⁷ **16**,^{14b} **17**^{14b} were synthesized using literature procedures.

Synthesis of (N,N'–di[4–azido–2,6–diisopropylphenyl]imidazol–2–ylidene)chlorocopper(I) (7a). **9a** (100 mg, 0.163 mmol) was dissolved in 2 mL of degassed dichloromethane, copper(I) chloride (47.9 mg, 0.49 mmol) was added and the mixture stirred 1h. The resulting suspension was filtered over celite and the filtrate evaporated to afford a yellow powder. Yield: 92 mg (92%). Crystallization conditions for X-ray structural studies: a solution of **7a** (10 mg in 0.5 mL dichloromethane) was layered with 8 mL *n*-pentane in a test tube which was placed in closed vessel at 4°C . Monocrystalline prisms were recovered after 3 days. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, ppm): δ 7.90 (s, 2H, CH–imidazole), 7.10 (s, 4H, CH–aromatic), 2.45 (hept, $J = 6.8 \text{ Hz}$, 4H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.20 (d, $J = 6.8 \text{ Hz}$, 24H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$) ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, ppm): δ 178.7 (C–carbene), 147.5 (C–aromatic), 141.3 (C–aromatic), 131.2 (C–aromatic), 124.7 (CH–imidazol), 114.7 (CH–aromatic), 28.5 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 24.0 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 23.0 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$). IR (cm^{-1}): 2964, 2112 (N_3), 1597, 1472, 1337, 1310, 1280, 1240. HRMS (ESI^+) calculated for $\text{C}_{29}\text{H}_{37}\text{CuN}_9$ $[\text{M}-(\text{Cl}+\text{CH}_3\text{CN})]^+$: 574.2468 found: 574.2455. Anal. Found: C, 53.83; H, 5.75, N, 17.70. Calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{ClCuN}_8$, $0.5\text{CH}_2\text{Cl}_2$: C, 53.96; H, 5.76, N 18.28.

Synthesis of diiododiamine 12. Azadiene **11** (10.6 g, 16.9 mmol) was dissolved in 75 mL of a 6/4 THF/MeOH mixture. NaBH_4 (639 mg, 16.9 mmol) was added cautiously in portions to this solution. After 2h, TLC analysis (1/1 ethyl acetate/cyclohexane) indicated the

total disappearance of **11** and the formation of a single product. The excess of NaBH₄ was quenched by addition of saturated aqueous NH₄Cl while keeping the temperature at RT with a cool water bath. Organic solvents were evaporated and the resulting aqueous slurry was extracted with 3×50 mL Et₂O. The joint organic phases were dried over MgSO₄ and evaporated yielding 10.07 g (96%) as an off-white crystalline solid. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ 7.42 (s, 4H, CH-aromatic), 3.28 (hept, *J* = 6.8 Hz, 4H, CH(CH₃)₂), 3.14 (s; 4H, CH₂), 1.31 (d, *J* = 6.8 Hz, 12H, CH(CH₃)₂), 1.26 (d, *J* = 6.8 Hz, 12H, CH(CH₃)₂). ¹³C {¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm): δ 145.3 (C-aromatic), 143.1 (C-aromatic), 133.7 (CH-aromatic), 88.9 (CI), 52.1 (CH₂), 27.9 (CH(CH₃)₂), 24.2 (CH(CH₃)₂). IR (cm⁻¹): 3367 (NH), 2960, 2861, 1572, 1454, 1331, 1191. HRMS (ESI⁺) calculated for C₂₆H₃₉N₂I₂ [M+H]⁺: 633.1203, found 633.1198. Anal. Found: C, 49.58; H, 6.12, N 4.42. Calcd for C₂₆H₃₈I₂N₂: C, 49.38; H, 6.06, N 4.43.

Synthesis of diazidodiamine 13. **12** (8.53 g, 13.5 mmol), NaN₃ (3.51 g, 54 mmol), N,N'-dimethylethane-1,2-diamine (218 μL, 2.03 mmol, 15 mol-%) and sodium ascorbate (267 mg, 1.35 mmol, 10 mol-%) were added to 200 mL of a 9/1 DMSO/H₂O mixture. The resulting solution was deoxygenated under a flux of Ar. Copper(I) iodide (1.35 mmol, 10 mol-%) was then added and the mixture was stirred for 7 hours at 70°C in the dark. The reaction mixture was poured on 300 mL of ice-water and **13** was recovered as a brown powder after filtration, washing with water and dessication. Yield: 5.42 g (87 %). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ 7.42 (s, 4H, CH-aromatic), 3.28 (hept, *J* = 6.8 Hz, 4H, CH(CH₃)₂), 3.14 (s; 4H, CH₂), 1.31 (d, *J* = 6.8 Hz, 12H, CH(CH₃)₂), 1.26 (d, *J* = 6.8 Hz, 12H, CH(CH₃)₂). ¹³C {¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃, ppm): δ 144.8 (C-aromatic), 140.5 (C-aromatic), 135.3 (C-aromatic), 114.4 (CH-aromatic), 52.3 (CH₂), 28.1 (CH(CH₃)₂), 24.1 (CH(CH₃)₂). IR (cm⁻¹): 3367 (NH), 2960, 2861, 1572, 1454, 1331, 1191. HRMS (ESI⁺) calculated for C₂₆H₃₉N₈ [M+H]⁺: 463.3298, found 463.3291.

Synthesis of N,N'-di[4-azido-2,6-diisopropylphenyl]imidazolinium chloride (8b). **13** (2.10 g, 4.54 mmol) was treated with excess (about 3 equivalents) of ethanolic HCl (freshly prepared by the cautious addition of 1.3 mL acetyl chloride to 15 mL absolute ethanol). After 30 minutes under vigorous stirring the double chlorhydrate **13.2HCl** which separated was recovered by filtration and washed with cold ethanol. This powder was taken up in 60 mL 1/1 HC(OEt₃)/EtOH mixture which was refluxed for 2 hours. After cooling to room temperature and evaporation, the residue was triturated in 30 mL Et₂O. The resulting powder was recovered by filtration, washed with cold ether, taken up in 5 mL of CH₂Cl₂ about 5 mL and reprecipitated by the dropwise addition of 40 mL *n*-pentane. Yield: 1.74 g

(75 %) ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 7.42 (s, 4H, CH–aromatic), 3.28 (hept, J = 6.8 Hz, 4H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 3.14 (s; 4H, CH_2), 1.31 (d, J = 6.8 Hz, 12H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.26 (d, J = 6.8 Hz, 12H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$). ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 160.7 (NCHN), 148.4 (C–aromatic), 142.1 (C–aromatic), 126.6 (C–aromatic), 115.4 (CH–aromatic), 53.7 (CH_2), 28.5 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 24.6 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 23.0 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$). IR (cm^{-1}): 2966, 2103 (N_3), 1620, 1461, 1337, 1275. HRMS (ESI^+) calculated for $\text{C}_{27}\text{H}_{37}\text{N}_8$ $[\text{M}]^+$: 473.3141, .found 473.3140. Anal. Found: C, 63.73; H, 7.32, N 21.59. Calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{37}\text{ClN}_8$, 63.70; H, 7.33, N 22.01

Synthesis of $\{\text{N},\text{N}'\text{-di[4-azido-2,6-diisopropylphenyl]imidazolin-2-ylidene} \}$ chlorosilver(I) (9b). **8b** (500 mg, 0.98 mmol) was dissolved in 40 mL of dichloromethane, silver oxide (147 mg, 0.64 mmol) was added and the solution was stirred 2h at room temperature in the dark. The resulting suspension was filtered over celite and the filtrate was evaporated under reduced pressure to afford an off–white powder. Yield: 544 mg (90%). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, ppm): δ 7.03 (s, 4H, CH–aromatic), 4.12 (s; 4H, CH_2) 3.07 (hept, J = 6.8 Hz, 4H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.31 (d, J = 6.8 Hz, 12H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.24 (d, J = 6.8 Hz, 12H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$). ^{13}C (^1H) NMR (100 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 148.9 (C–aromatic), 141.8 (C–aromatic), 131.3 (C–aromatic), 115.6 (CH–aromatic), 54.0 (d, J = 8 Hz, CH_2), 29.3 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 25.4 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 24.1 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$) (carbene carbon not detected). IR (cm^{-1}): 2961, 2107 (N_3), 1597, 1488, 1460, 1332, 1269. Anal.: Found: C, 52.68; H, 6.02, N 18.07. Calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{36}\text{AgClN}_8$: C, 52.65; H, 5.89, N 18.19.

Synthesis of $(\text{N},\text{N}'\text{-di[4-azido-2,6-diisopropylphenyl]imidazolin-2-ylidene})$ chlorocopper(I) (7b). **9b** (100 mg, 0.163 mmol) was dissolved in 10mL of degassed dichloromethane, copper(I) chloride (47.9 mg, 0.49 mmol) was added and the solution was stirred 1 h. The formed suspension was filtered over celite and evaporated to afford a yellow powder. Yield: 89.5 mg (95%). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, ppm): δ 7.02 (s, 4H, CH–aromatic), 4.06 (s; 4H, CH_2), 3.07 (hept, J = 7.0 Hz, 4H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.31 (d, 12H, J = 7.0 Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.26 (d, 12H, J = 7.0 Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$). ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, ppm): δ 201.3 (C–carbene), 148.8 (C–aromatic), 140.5 (C–aromatic), 131.5 (C–aromatic), 115.1 (CH–aromatic), 53.6 (CH_2), 28.4 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 24.8 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 23.1 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$). IR (cm^{-1}): 2964, 2105 (N_3), 1597, 1487, 1461, 1334, 1270. HRMS (ESI^+) calculated for $\text{C}_{29}\text{H}_{39}\text{CuN}_9$ $[\text{M}-(\text{Cl}+\text{CH}_3\text{CN})]^+$: 576.2625 found: 576.2625. Anal. Found: C, 55.74; H, 6.28, N 18.36. Calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{36}\text{ClCuN}_8$.0.25 CH_2Cl_2 C, 55.21; H, 6.21, N 18.90

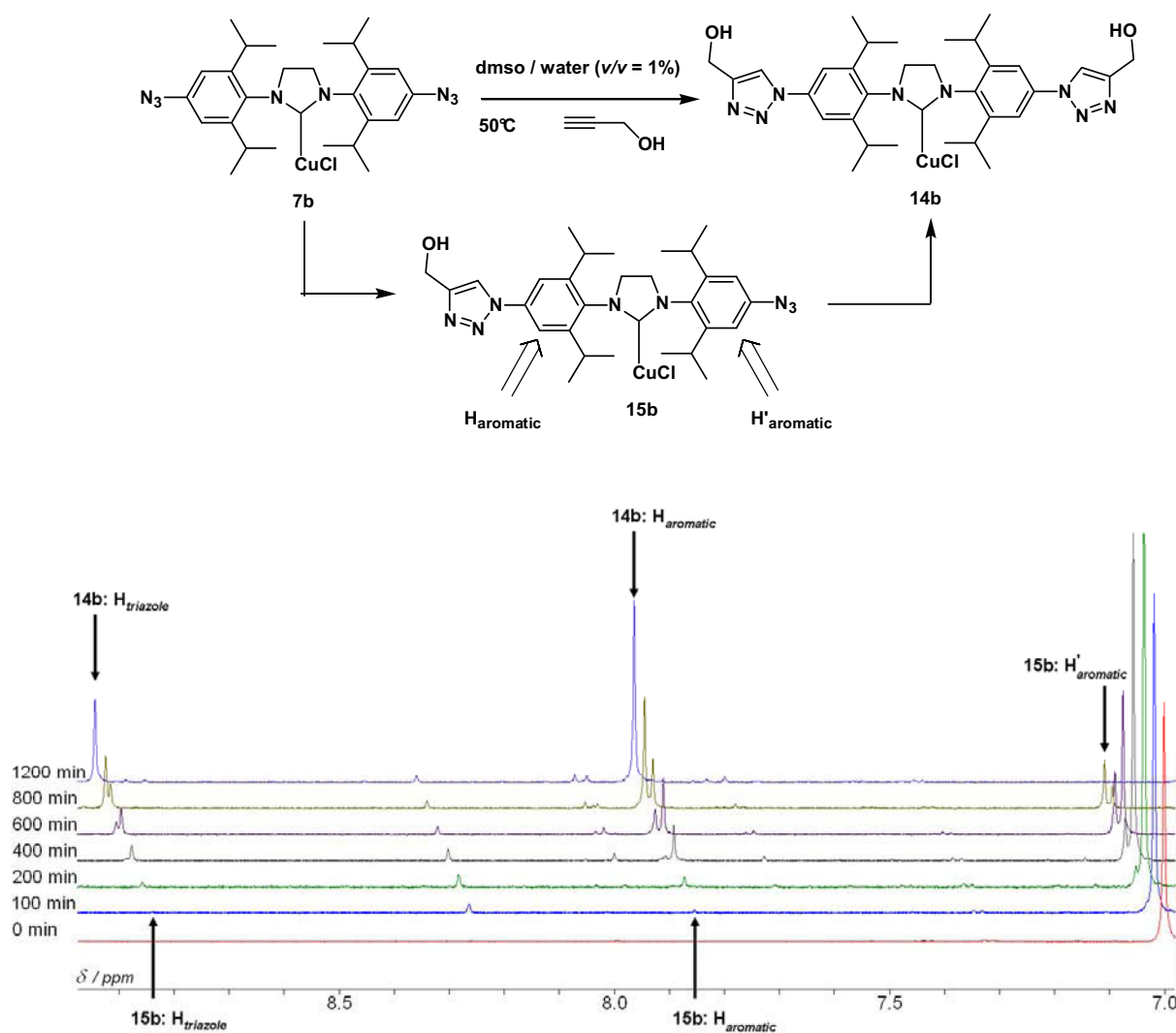
Synthesis of $(\text{N},\text{N}'\text{-di[2,6-diisopropyl-4-(4-hydroxymethyl-1,2,3-1H-triazol-1-yl)]phenyl} \}$ imidazol-2-ylidene)chlorocopper(I) (14a). **7a** (200 mg, 0.338 mmol) was

dissolved in 10 mL of 99/1 DMSO/water and propargyl alcohol (100 μ L, 1.75 mmol) was added. The mixture was stirred at 50 °C during 16 hours. The solvent was removed in high vacuum and the resulting solid was dissolved in 15 mL of methanol and precipitated by dropwise addition of 40 mL of diethyl ether to afford **14a** as a pale yellow powder after filtration. This procedure was repeated 2 times after concentration of the mother liquor. Yield: 178.7 mg (75%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ 8.98 (s, 2H, CH-triazole), 8.06 (s, 2H, CH-imidazole), 7.96 (s, 4H, CH-aromatic), 5.40 (t, J = 5.5 Hz, 2H, OH), 4.66 (d, J = 5.5 Hz, 4H, CH₂OH), 2.54 (hept, J = 7.0 Hz, 4H, CH(CH₃)₂), 1.30 (m, 24H, CH(CH₃)₂). ^{13}C (^1H) NMR (100 MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ 178.5 (C-carbene), 149.4 (C-aromatic), 147.7 (C-aromatic), 138.2 (C-aromatic), 133.9 (C-aromatic), 124.7 (CH-imidazole), 121.4 (CH-triazole), 115.6 (CH-aromatic), 55.1 (CH₂OH), 28.8 (CH(CH₃)₂), 24.1 (CH(CH₃)₂), 23.0 (CH(CH₃)₂). IR (cm⁻¹): 3400 (broad, OH), 2964, 1601, 1478, 1329, 1223, 1021. Anal. Found: C, 57.30; H, 6.19, N, 15.41. Calcd for C₆₇H₈₈Cl₂Cu₂N₁₆O₄, 1/3 dmso: C, 57.13; H, 6.27, N 15.83.

Synthesis of (N,N'-di[2,6-diisopropyl-4-(4-hydroxymethyl-1,2,3-1H-triazol-1-yl)phenyl]imidazolin-2-ylidene)chlorocopper(I) (14b). **7b** (114 mg, 0.192 mmol) was dissolved in 6 mL of 99/1 DMSO/water and propargyl alcohol (112 μ L, 1.90 mmol) was added. The mixture was heated at 50°C during 15 hours. The solvent was removed in high vacuum and the resulting solid was dissolved in 10 mL of methanol and crystallized by dropwise addition of 25 mL diethyl ether to afford a pale yellow powder after filtration. This procedure was repeated 2 times after concentration of the mother liquor. Yield: 96.3 mg (69%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ 8.93 (s, 2H, CH-triazole), 7.88 (s, 4H, CH-aromatic), 5.36 (t, J = 5.5 Hz, 2H, OH), 4.64 (d, J = 5.5 Hz, 4H, CH₂OH), 4.17 (s, 4H, CH₂), 3.18 (hept, 4H, J = 6.8 Hz, CH(CH₃)₂), 1.40 (d, J = 6.8 Hz, 12 H, CH(CH₃)₂), 1.34 (d, J = 6.8 Hz, 12 H, CH(CH₃)₂). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ 201.1 (C-carbene), 149.0 (C-aromatic), 137.5 (C-aromatic), 134.3 (C-aromatic), 121.3 (CH-triazole), 115.8 (CH-aromatic), 55.0 (CH₂OH), 53.6 (NCH₂CH₂N), 28.5 (CH(CH₃)₂), 24.8 (CH(CH₃)₂), 23.2 (CH(CH₃)₂). IR (cm⁻¹): 3400 (broad, OH), 2963, 1601, 1479, 1333, 1250, 1021. Anal. Found: C, 56.54; H, 6.52, N 15.73. Calcd for C₃₃H₄₄ClCuN₈O₂.0.5dmso. C, 56.50; H, 6.55, N 15.50

Selected data from the supporting information

Formation of **14b** from **7a** and propargyl alcohol in DMSO- d_6 with 1% H₂O at 50°C as function of time.



Discussions et résultats supplémentaires

- *Des complexes portant à la fois des azotures aromatiques et un cuivre sont-ils stables ?*

Les résultats détaillés dans la publication permettent de répondre par l'affirmative à cette question. De plus, nous avons également obtenu (résultats non publiés) des résultats identiques concernant $[\text{Cu}(\text{SIXyN}_3)\text{Cl}]$ et $[\text{Cu}(\text{IXyN}_3)\text{Cl}]$. Cette synthèse a été mise au point par Federico Cisnetti. Ces Cu-NHC modifiés par une fonction azoture ont pu être obtenus par des méthodes classiques de synthèse et paraissent d'une stabilité comparable aux complexes analogues non modifiés (voir Figure IV.5).

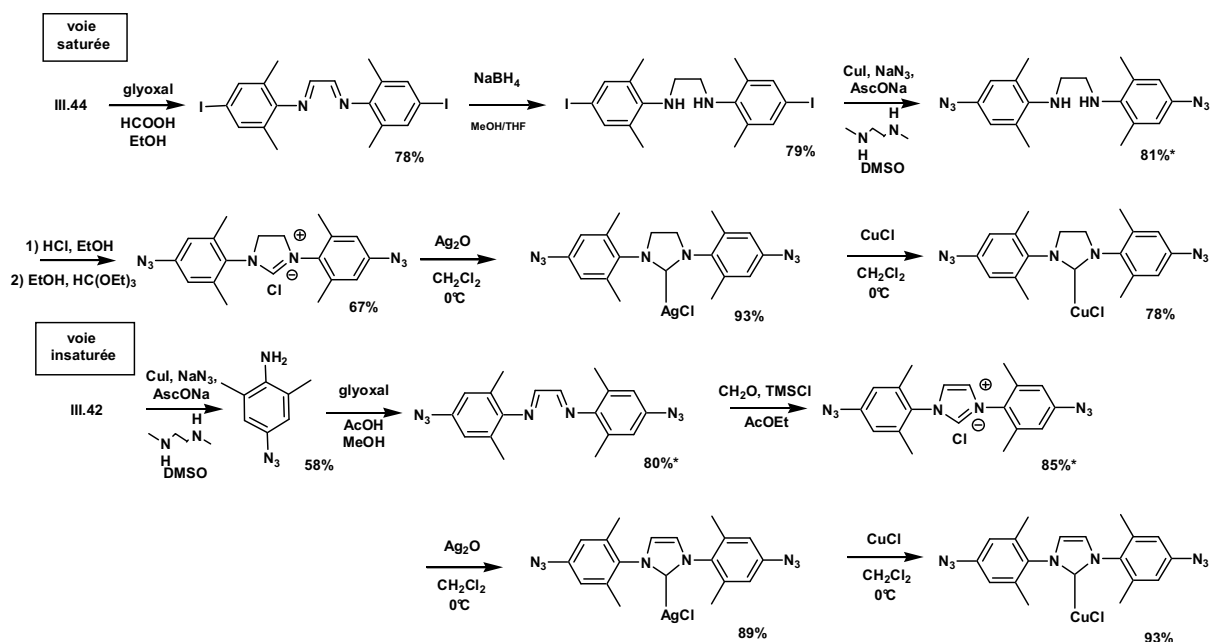
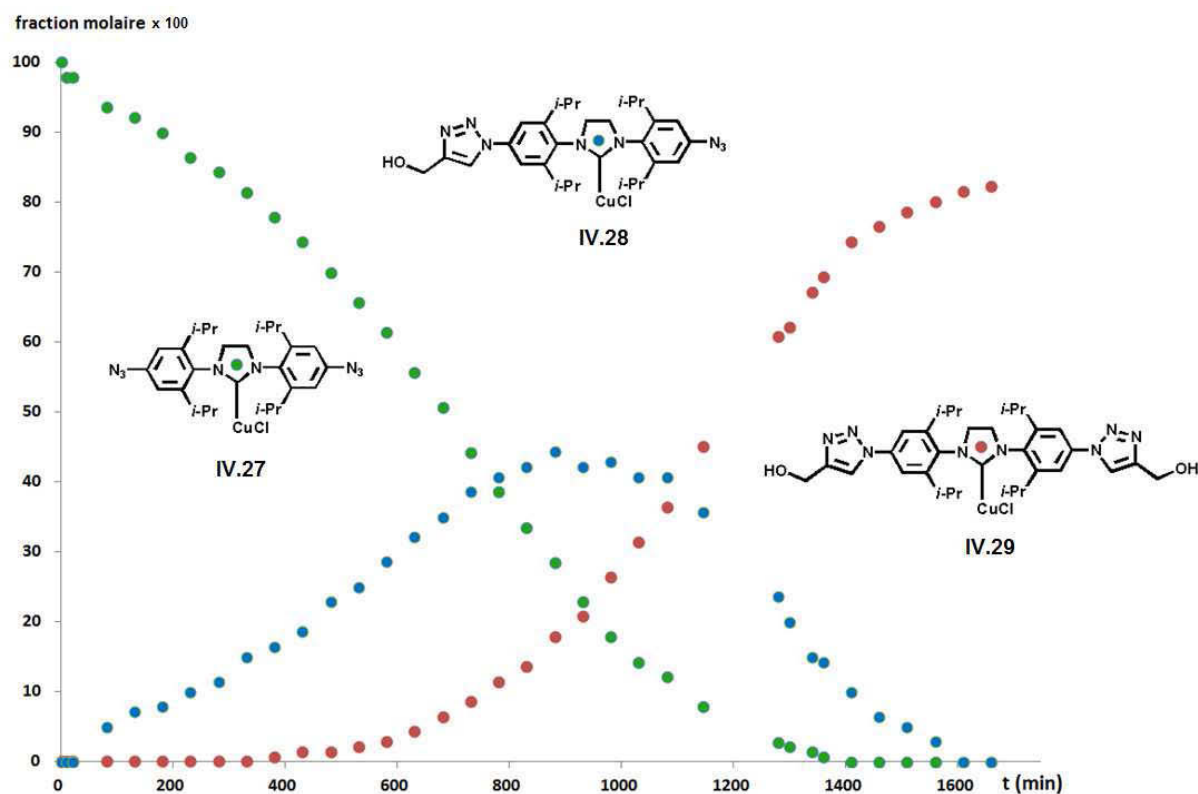


Figure IV. 5 : Voies de synthèse de $[Cu(SIXyN_3)_3Cl]$ et $[Cu(LXyN_3)_3Cl]$

- *Quelle sera la réactivité de ces complexes vis-à-vis de leur propre fonctionnalisation?*
 Nous avons montré ici que $[Cu(IPrN_3)_3Cl]$ et $[Cu(SIPrN_3)_3Cl]$ participent à des réactions CuAAC utiles du point de vue synthétique. Néanmoins, leur réactivité reste inférieure à ce que nous pourrions attendre d'une réaction AAC contenant un demi-équivalent de cuivre par azoture. Ceci est d'ailleurs heureux, un emballement en cours de réaction pourrait être rencontré si les catalyseurs étaient très actifs. Le suivi cinétique par RMN du proton décrit dans la publication ci-dessus a pu être analysé de façon semi-quantitative (le 1,4-diméthoxybenzène a été utilisé en tant que référence interne et nous a permis de fixer les valeurs des intégrales des signaux du substrat, produit intermédiaire et produit final). Néanmoins, en raison de la proximité des signaux RMN cette analyse reste une estimation.



Graphique 1 : Suivi cinétique par RMN du proton de l'auto-click de $[Cu(SIPrN_3)Cl]$ en présence d'alcool propargylique (réalisé à 50°C, DMSO/eau(1%))

Le produit intermédiaire voit sa proportion augmenter (jusqu'à environ 40% à $t = 900$ minutes) puis celle-ci diminue alors que la proportion du produit final augmente. La présence d'une quantité importante du produit intermédiaire nous indique que les vitesses de formation de l'intermédiaire et du produit final sont comparables.

Il est intéressant d'analyser en détails les réactions possibles mises en jeux dans ce processus. En début de cinétique le produit intermédiaire **IV.28** est généré par **IV.27**, catalyseur et substrat. Par la suite **IV.28** peut également catalyser sa propre formation ainsi que celle de **IV.29**, tout comme **IV.27**. Finalement **IV.29** catalysera sa propre formation ainsi que celle de **IV.28**. Ces hypothèses s'appuient sur des résultats précédents démontrant que des complexes cuivre(I)-NHC fonctionnalisés sont de bons catalyseurs de CuAAC (voir Partie I. 3. d. VI).

Nous sommes donc en présence d'un processus potentiellement complexe dans lequel les différentes espèces catalysent leur propre formation ainsi que celle des autres, avec des constantes de vitesse dépendantes du catalyseur et du substrat

Cette auto-fonctionnalisation s'applique à d'autres complexes de cuivre(I). En effet, dans des études préliminaires, $[\text{Cu}(\text{SIXyN}_3)\text{Cl}]$ avait été mis en présence d'alcool propargylique pour tester la faisabilité de l'auto-fonctionnalisation (Figure IV.6). Nous avons d'abord pensé, que, puisque les métallo-NHC avec $\text{NHC} = (\text{S})\text{IMes}$ étaient plus réactifs que les complexes correspondants contenant des ligands $(\text{S})\text{IPr}$ (moins fort encombrement stérique autour du carbène, voir Partie I. 3. d. VI), les complexes de $(\text{S})\text{IXyN}_3$ seraient probablement les candidats de choix pour une réaction d'auto-fonctionnalisation. Après de nombreux essais (variation du solvant ou du mélange de solvant de la concentration de la durée ou encore de la température), nous avons pu mettre en évidence la formation des pendant triazole, mais en permanence accompagnés de produits secondaires provenant d'une démétallation-protonation (Figure IV.6), qui empêche de considérer l'utilisation de cette réaction en synthèse. Pour des réactions menées à $T < 40^\circ\text{C}$, on observe de faibles taux d'avancement, avec la présence de **IV.32** et **IV.33**, produits de démétallation après double ou simple cycloaddition, respectivement. En réalisant les expériences à $T = 60^\circ\text{C}$, il semble que la CuAAC soit quasi-totale, mais la proportion de **IV.32** est importante. Il faut rappeler ici que la fonctionnalisation CuAAC directe des sels d'imidazolium et d'imidazolinium n'est pas possible (leurs azotures ne sont pas réactifs, voir partie III.3). Les produits **IV.32** et **IV.33** proviennent donc bien d'une démétallation.

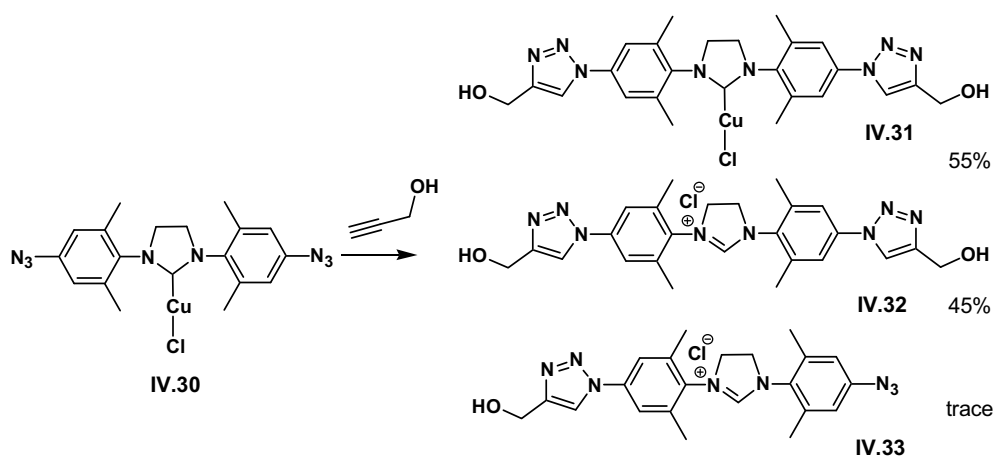


Figure IV. 6 : Produits observés lors de l'autoclick de $[\text{Cu}((\text{S})\text{IXyN}_3)\text{Cl}]$, proportions dans les meilleures conditions

- *Peut-on auto-clicker des alcynes de natures diverses (hydrophiles, hydrophobes,) ?*

Nous avons continué nos travaux sur les complexes Cu-NHC de la famille $(\text{S})\text{IPrN}_3$, au vu de leur plus grande stabilité. Après la mise au point de conditions optimisées, nous avons pu effectivement accéder aux produits « autoclickés ». Si la publication présentée ci-

avant ne rapporte que les résultats obtenus avec l'alcool propargylique, le phénylacétylène a également pu être utilisé (Figure IV.7) et le complexe **IV.35** a été obtenu avec une pureté acceptable. Une unique tentative de réaction entre **IV.34** et un dérivé de la choline modifié avec un alcyne ne nous a pas permis d'accéder avec satisfaction à **IV.36**.

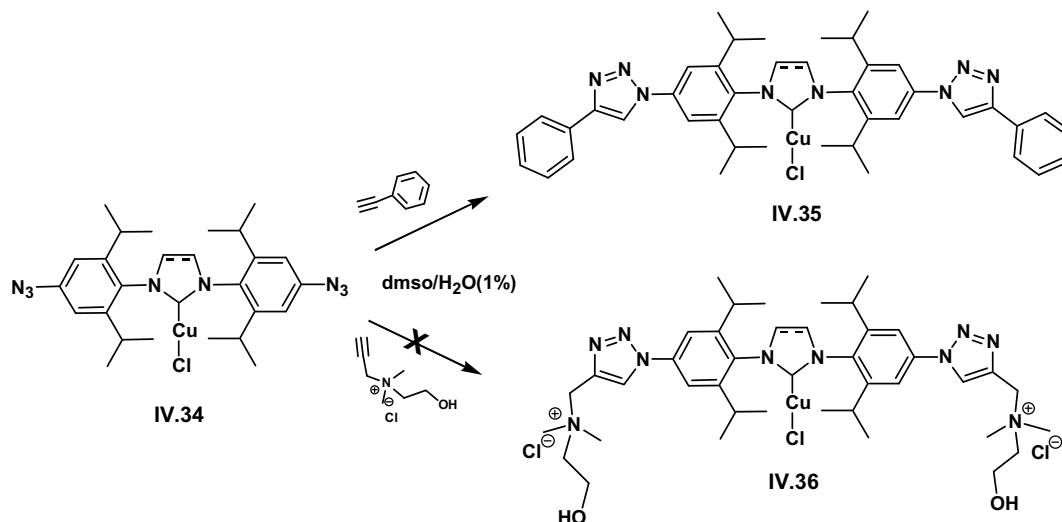


Figure IV. 7 : Auto-click avec le phénylacétylène et un dérivé de la choline

La suite de nos travaux sur les réactions d'auto-click, ayant fait l'objet d'une publication en 2013, sera exposé dans la partie suivante.

3. Auto-fonctionnalisations appliquées aux complexes non symétriques

Après la réussite de la stratégie d'auto-fonctionnalisation appliquée aux dérivés (S)IPr, nous avons décidé d'étendre cette même méthode aux complexes modifiés avec un seul azoture (composés non-symétriques) ainsi qu'à des molécules plus complexes et impliquant directement des applications potentielles. Les résultats précédents nous ont montré la formation séquentielle de composé mono- puis doublement « clickés ». Ceci nous amène à poser la question suivante :

- Une réaction réalisée sur un substrat non symétrique pourrait-elle nous amener à une cinétique de formation plus facile à observer ?

De plus, nous pouvons nous interroger sur les champs d'applications de cette technique, ce qui induit les deux questions suivantes :

- Peut-on réaliser des réactions d'auto-fonctionnalisations avec des substrats plus complexes (ex : sucres) ou avec des substrats apportant de nouvelles propriétés physiques (ex : luminophores)?

- Les complexes de cuivre obtenus par cette technique peuvent-ils servir d'agent de transfert de carbène ?

Ceci pourrait nous mener à une variante très élégante de la stratégie de post-fonctionnalisation d'autant que d'après les résultats de l'équipe de Cazin³² il est possible de transmétailler les complexes cuivre-NHC dans une seconde étape.

Pour ce faire, les sels d'imidazolium non symétriques peuvent être obtenus selon plusieurs stratégies, suivant que l'on veuille les construire avec des pendants alkyles, aromatiques ou des deux types.

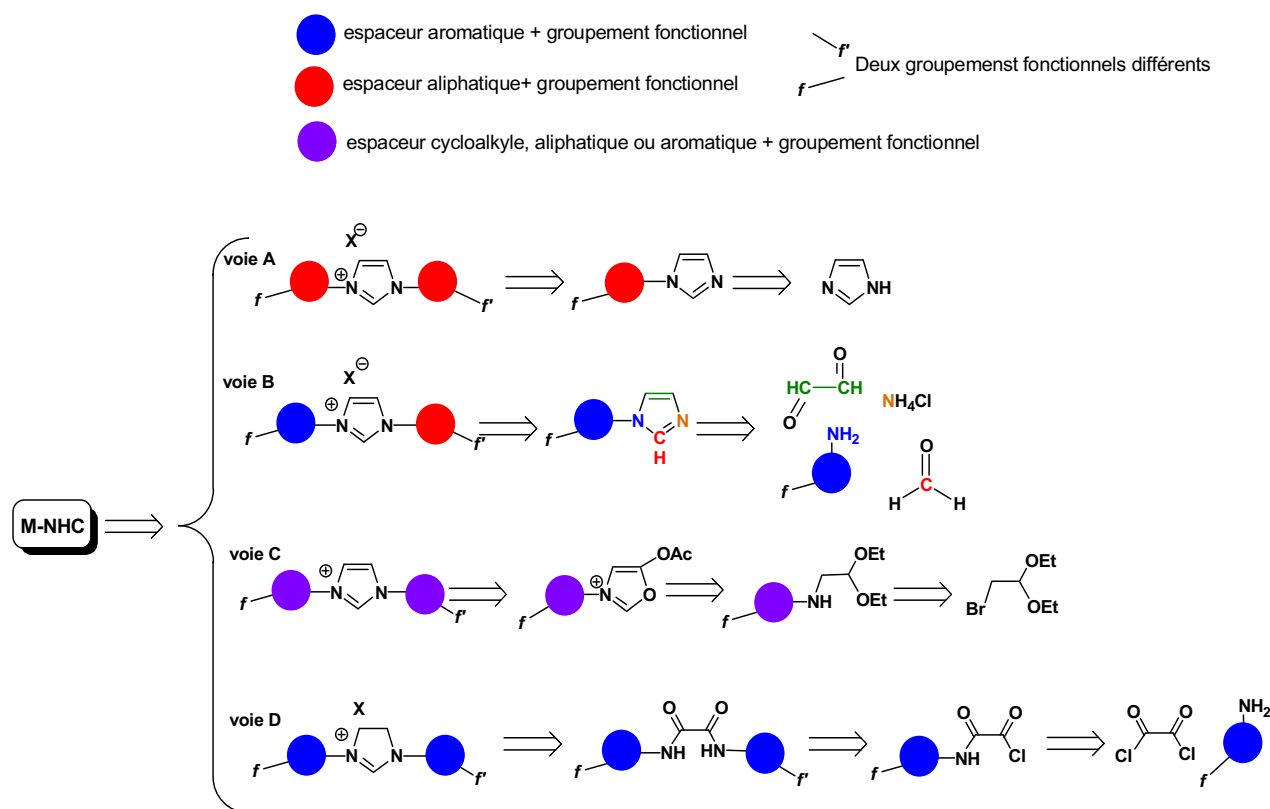


Figure IV. 8 : synthèse de sels d'imidazolium fonctionnalisés non symétriques portant différents espaceurs.

Pour la voie A, l'alkylation dans un premier temps d'un imidazole ou un sel d'imidazoliate par un halogénure d'alkyle primaire donne accès au produit monoalkylé qui est ensuite engagé dans une seconde alkylation pour obtenir le composé bis alkylé non

symétrique.³³ Les chaînes alkyles peuvent être modifiées pour porter des fonctionnalisations. La voie B est utilisée pour obtenir des arylimidazoles fonctionnalisés (le noyau aromatique est introduit lors d'une première étape de formation multicomposantes du cycle imidazole). Le composé monofonctionnalisé obtenu peut ensuite être fait réagir avec un halogénure d'alkyle primaire (ou un halogénure de type benzylique) pour introduire la deuxième fonctionnalisation.³⁴ La voie C a été décrite par l'équipe de Lehmann en 2006 et permet la construction de sels d'imidazolium fonctionnalisés avec des groupements (cyclo)alkyles et/ou aromatiques de diverse natures (sur la Figure IV.8 n'a été représentée que la voie de rétrosynthèse des composés non fonctionnalisés en C3/C4).³⁵ L'avantage de cette voie est l'introduction tardive de la fonctionnalisation à partir de l'intermédiaire oxazolium. Enfin, la voie D permet d'accéder à des sels imidazoliniums non symétriques portant des groupements aromatiques (il existe aussi d'autres variantes pour la construction du diamide intermédiaire). Cette dernière stratégie de synthèse est celle que nous avons retenue pour réaliser le travail de la publication présentée ci-dessous.

‘Auto-Click’ Functionalization for Diversified Copper(I) and Gold(I) NHCs’

Houssein Ibrahim, Clémentine Gibard, Cédric Hesling, Régis Guillot, Laurent Morel, Arnaud Gautier* and Federico Cisnetti*

Dalton Trans., **2014**, 43, 6981-6989

DOI: 10.1039/C4DT00429A

Publication Date (Web): February 14, 2014

Abstract

Azide-tagged CuI-NHC react in an ‘auto-click’ process to furnish complexes functionalized by 1,2,3-triazoles bearing diverse substituents. The resulting CuI complexes are amenable to further transmetalation to AuI. The whole strategy proceeds with mild conditions compatible and constitutes an efficient entry to functionalised metal-NHCs with biorelevant moieties

Introduction

Metal–NHCs (M–NHCs) have attracted considerable interest over the last decades as a leading family of contemporary organometallic chemistry for catalytic purposes and more recently as metal–based drugs.^{9–10, 36} Therefore, it is highly desirable to develop concise synthetic routes permitting both straightforward variations of the metal and ligand (for reactivity, stability or solubility purposes). For the modulation of the organic core, two strategies are routinely used to access to new metal NHC complexes: *i*) pre–functionalization^{3, 14, 37} consisting in *i-1*) the elaboration of the functionalized azolium precursor, then *i-2*) the introduction of the metal and *ii*) post–functionalization,^{2a, 3–4, 5b, 12a, 14b, 38} consisting in *ii-1*) the introduction of the metal, then *ii-2*) the chemical modification of the carbene ligand. We have recently reported that NHCs can react as catalyst for their own functionalization in a CuAAC model reaction giving a so–called ‘auto–click’ behaviour.^{38c} This auto–functionalization has been rarely reported with preformed metal complexes and most of the examples consist in ‘metal–chelating’ azides (metal= Pd^{II} , Cu^{I}).³⁹ Thus, this remains restricted to organometallics of limited stability. Combining this auto–functionalization with a subsequent transmetalation³² would be highly valuable to rapidly give rise on demand to new stable metal–NHCs of high structural diversity (Fig. 1).

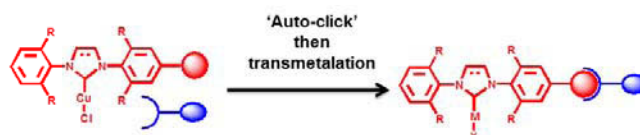
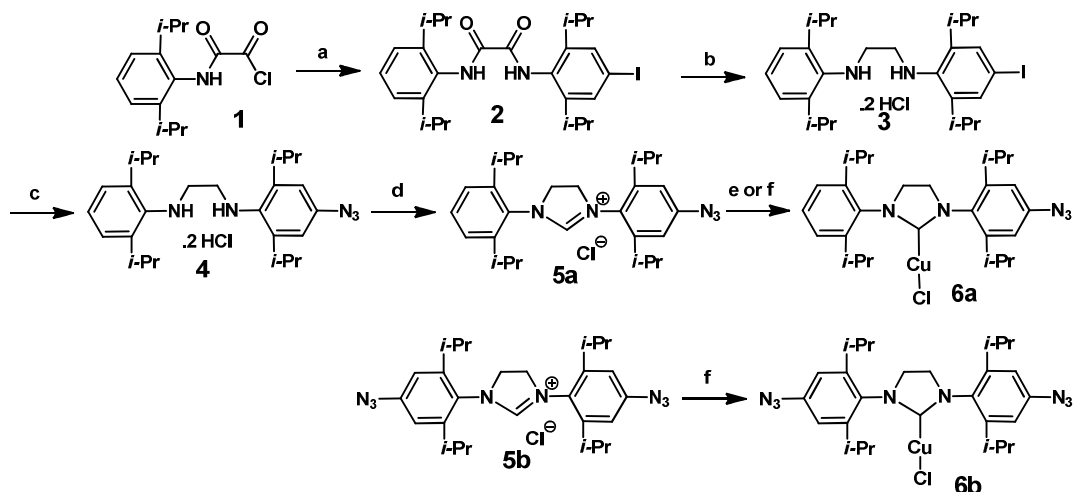


Fig. 1. Synthetic strategy.

There are scarce examples of biomolecule-tagged metal–NHCs^{4, 38a} whereas such complexes currently enjoy a great interest as anti–cancer drug candidates. For example, by targeting the mitochondrial proteins TxR, an important enzyme regulating the redox system, Au^{I} and Au^{III} –NHCs offer important opportunities to circumvent the cisplatin resistances.⁴⁰ Herein we report a straightforward synthetic route for architecturally sophisticated Cu^{I} and Au^{I} –NHCs bearing bio–relevant pendants. The reaction products could bear a coumarin or a glucose moiety (without the need of any protection–deprotection sequence). A special attention was paid to the SIPr ligand as it has been shown that its complexes display good biological activities.⁴¹

Results and discussion.

In this article, we decided to investigate the ‘auto-click products’ of the symmetric bis-azido Cu complex **6b**^{38c} along with its mono-azido analogue **6a** (Scheme 1). The symmetric imidazolinium salt **5b** was obtained by a known protocol^{38c} while the new dissymmetric mono-N₃ imidazolinium salt **5a** was obtained in a 4-step sequence (Scheme 1) without any chromatographic purification.



*Scheme 1. Synthesis of copper precursor 6a and 6b. Reagents and conditions: a) 4-iodo-2,6-diisopropylaniline, K_2CO_3 , DCM, 92%. b) $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, NaBH_4 , THF; then EtOH, HCl, 69%. c) NaN_3 , Cu^{I} (10 mol-%), $\text{MeNH}(\text{CH}_2)_2\text{NHMe}$ (15 mol-%), sodium ascorbate (20 mol-%), DMSO : H_2O (v/v) 9 : 1, 70°C, 83%; then EtOH, HCl, 69%. d) $\text{HC}(\text{OEt})_3$, EtOH, reflux, 88%. e) Ag_2O , DCM; then CuCl , 64%. f) CuCl , NH_3 (aq.), **6a**: 77%, **6b**: 89%.*

The known oxalamide derivative **2**⁴² was obtained in good yield from the condensation⁴³ of compound **1** and 4-iodo-2,6-diisopropylaniline.⁴⁴ **2** was converted into the 1,2-diamine bis hydrochloride (**3**) after reduction by in situ generated diborane and treatment with HCl.⁴⁵ Copper catalysed iodine substitution¹⁶ efficiently furnished the azido diamine hydrochloride **4** which, after a classical orthoformate cyclization, afforded the imidazolinium chloride **5a**. The imidazolinium salts **5a** and **5b** were converted into the targeted Cu^{I} -NHCs in average to good yields either by the standard silver route (**6a**: 64%) or by a newly reported direct metallation protocol using aqueous ammonia (**6a**: 77%, **6b**: 89%).⁴⁶

With **6a** in hands, the conditions required for the ‘auto-click’ reaction were evaluated by ¹H NMR (Table 1). Previous studies using symmetric bis-azido Cu^{I} -NHC **6b** were made difficult by the overlap of ¹H NMR signals precluding a clear view of the process.^{38c}

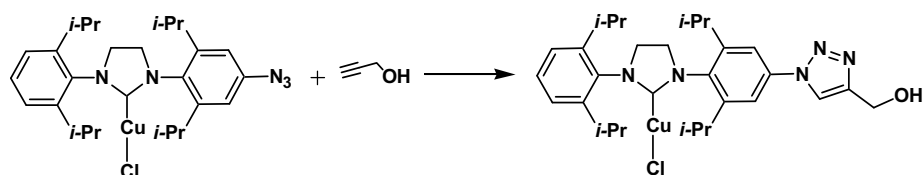


Table 1. Conversion determined by ^1H NMR. (a)

Solvent	Temp.	Time (h)	Conversion (%)
CHCl_3	50	19	0
MeOH	50	19	0
DMSO (1% H_2O)	50	19	74
DMSO (1% H_2O)	70	19	Decomposition
Acetonitrile	35	19	100
Acetonitrile	70	2	100

(a): **[6]**: 0.03M; Propargyl alcohol: 2.0 eq.

A total lack of reactivity in chloroform and methanol was observed whereas conversions occurred in DMSO and acetonitrile. Interestingly, acetonitrile proved to be the solvent of choice as the reaction could take place from fairly low (35°C) to higher (70°C) temperatures without noticeable decomposition or formation of the 1,5 isomer (careful examination of the ^1H and ^{13}C spectra). Indeed, we have previously shown that thermal Huisgen reaction (leading to the 1,5 isomer) between non-activated alkynes and azolium bearing azides did not occur even at higher temperature. In the case of gold(I)-NHC and dimethyl acetylene dicarboxylate (as an activated alkyne), the thermal [2+3] cycloaddition yields only 65% at 60°C after 10 days.^{14b} In comparison to acetonitrile, wet DMSO was less efficient at low temperature and induces decomposition at higher. The kinetic profile of this ‘auto-click’ reaction was examined by ^1H NMR at 70°C by monitoring the disappearance of the azide **6** (aromatic protons at 7.0 ppm) and the appearance of the 1,2,3-triazole of **7a** (H-triazole at 8.4 ppm and aromatic protons at 7.8 ppm), Fig. 2 and ESI. The kinetic profile clearly shows that the reaction occurs after an induction period, indicating that **6a** is not the active catalytic species. The fact that the reaction occurs in coordinating conditions, i.e. wet DMSO and acetonitrile (at lower temperature for the latter) suggests that solvolysis of the copper–chloride bond could lead to the formation of a cationic Cu^{I} -NHC that acts as the real catalytic species.

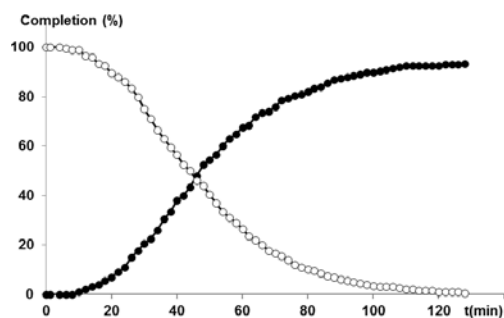
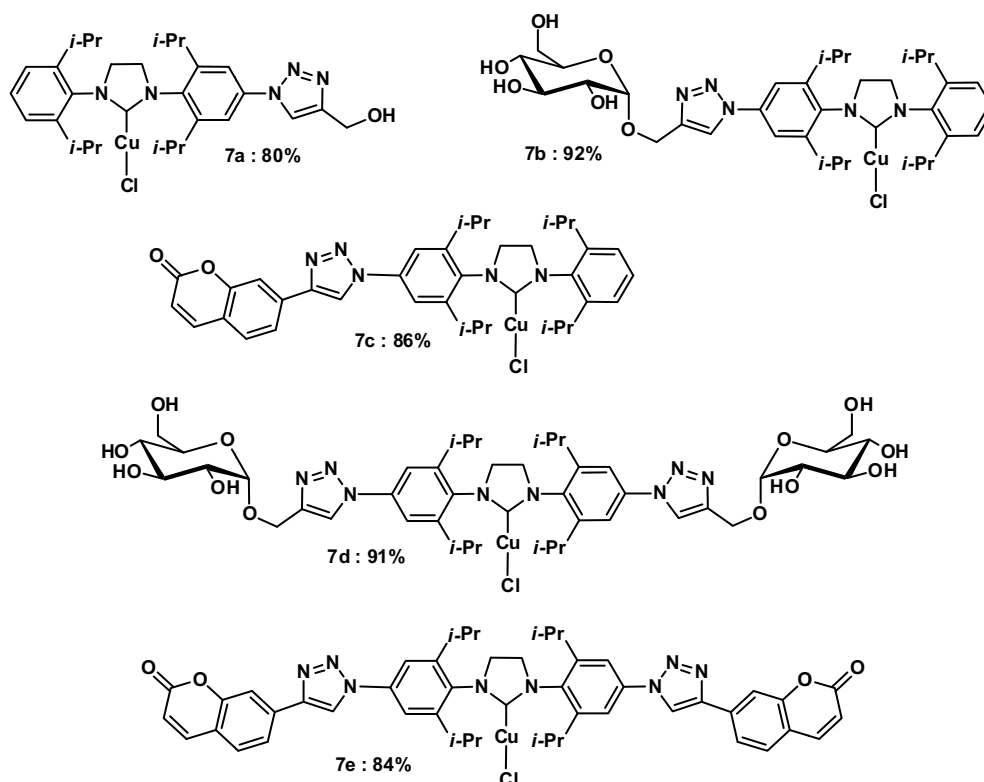


Fig. 2. Kinetic profile at 70 °C in CD_3CN for auto-click reaction of the **6a** to **7a**.

Other Cu^{I} -NHCs could be synthesized efficiently from **6a,b** using the same protocol (Scheme 2). Indeed, the method is not limited to the functionalization by simple alcohol pendants but also applies to biologically relevant substituents as shown by complexes **7b-e** possessing glucose or a fluorescent coumarin appendages. It is important to note that **7b** and **7d** are synthesized from an unprotected sugar precursor.⁴⁷



Scheme 2. Isolated yields of 'auto-clicked' copper-NHCs.

Structural proof of the coumarin derivative **7c** was provided by X-Ray diffraction.^{††} Distances and angles fall into the classical ranges of what was reported for the $\text{CuCl}(\text{SIPr})$

complex (Fig.3).²² The dihedral angles between the triazole and both 2,6-diisopropyl aniline and coumarin are low (11° and 8°, respectively) which allows an extended conjugation.

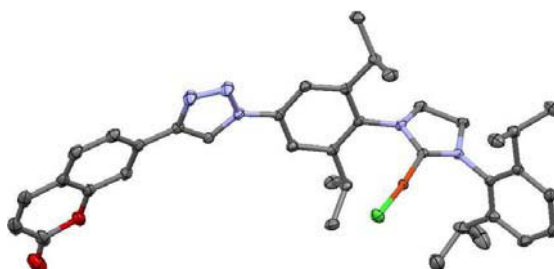


Fig. 3. Ellipsoid plot (50% probability) of CuI complex **7c**. $d(\text{C}-\text{Cu}) = 1.887 \text{ \AA}$. $d(\text{Cu}-\text{Cl}) = 2.103 \text{ \AA}$. $(\text{C}-\text{Cu}-\text{Cl}) = 174.5^\circ$ (hydrogens and solvents not shown for clarity). $\dagger\dagger$

Then, we tested the Cu^{I} complex **7a** as carbene transfer agent for synthesizing the corresponding gold(I) complex **8a** using gold(I) chloride-dimethyl sulfide complex as reported by Furst and Cazin (Fig. 4).³² The conversion was estimated by integrating the signals corresponding to the cyclic methylene protons ($\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}$) for **7a** vs **8a** and **9a**. The screened conditions are gathered in Table 2.

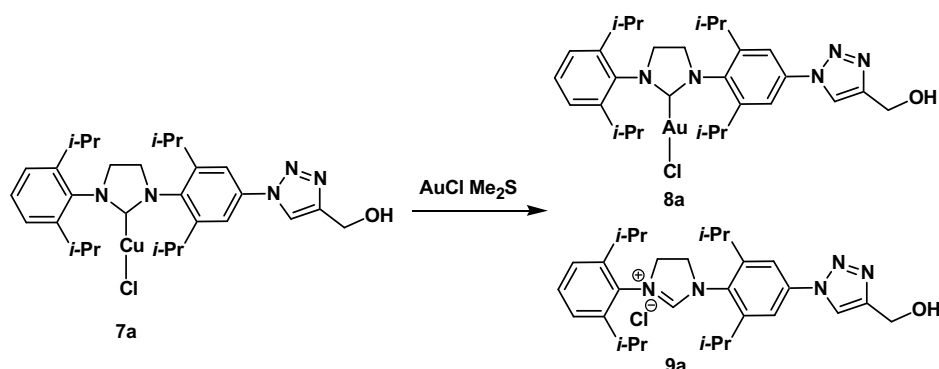


Fig. 4. Transfer process leading to gold(I) complex and imidazolium as a side-product.

In our hands, the carbene transfer in dichloromethane proved to be difficult as a large amount of imidazolium **9a** was formed. Switching to acetonitrile as a coordinating solvent gave higher amounts of the expected $\text{Au}^{\text{I}}-\text{NHC}$ **8a** at room temperature; however completion was not reached even after an extended period of 3 days. Increasing the temperature to 50°C was deleterious as shown by the increased proportion of imidazolium **9a**. When the reaction was performed in DMSO, a larger amount of **9a** was formed. However, we finally found that a mixture of DMSO and MeCN (1/1) allowed a clean and complete conversion to **8a** (without any detectable formation of **9a**).

Table 2. NMR conversion.

Solvent	Temp. (°C)	Time (h)	Product ratio (%) 7a/8a/ 9a ^(a)
CH ₂ Cl ₂	50	16	0/ 43/ 57
MeCN	25	72	29/ 62/ 9
MeCN	50	16	20/ 53/ 27
DMSO	30	16	52/ 48/ 0
DMSO/ MeCN (1/1)	30	16	0/ 100(63) ^{(b)/} 0

(a): NMR conversion. (b) Yield of isolated pure **8a**.

As earlier work reported that the transfer reaction occurred well with all classical NHCs ligands (SImes, IMes, IPr) but SIPr, these optimized conditions are likely to extend the scope of copper-to-gold transmetalations.³² Thus, the success for the transfer reaction seems to be ligand- and solvent- dependent. Following this protocol, we were also able to obtain Au^I complexes **8b**[†], **8c** and **8d** in average to good yield (Fig. 5). It is noteworthy that **8b** and **8d** are obtained in a one pot–two step procedure from their Cu^I carbene precursors **7b,d** bearing unprotected glucose moiety. However we were unable to obtain a total and clean transmetalation from the Cu^I–NHC **7e**, probably because of its high insolubility.

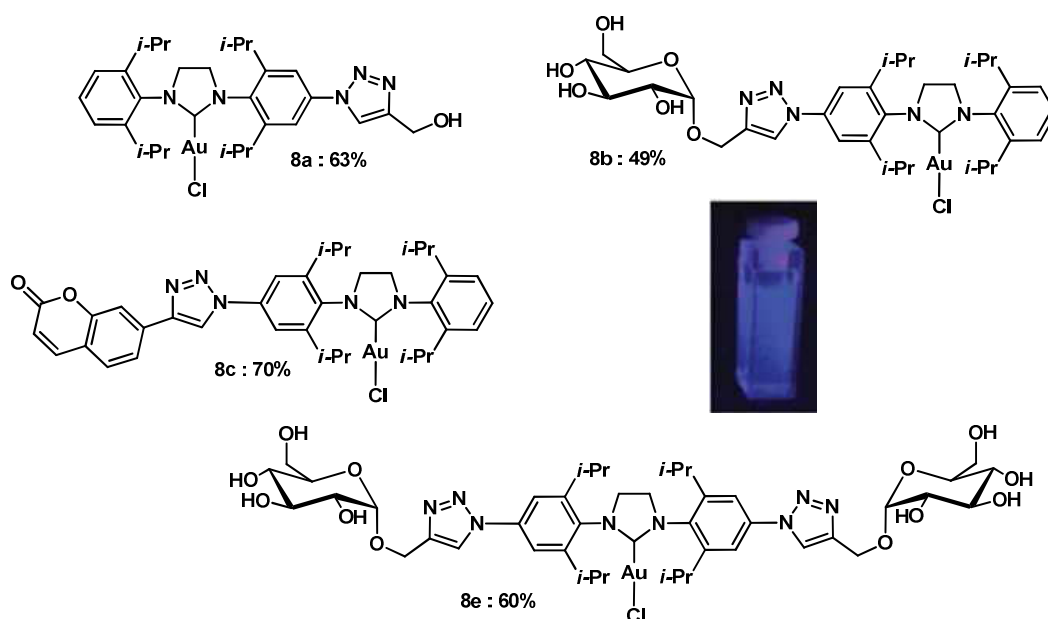


Fig. 5: isolated yields of gold–NHCs and fluorescence of **8c** under UV excitation.

Compound **8c** (and **7c**) are fluorescent due to their coumarin substituent as shown in Fig. 6 (10^{-5} M in HEPES buffer/ 1% DMSO) under UV irradiation. Therefore, the fluorescence data of copper and gold complexes **7d** and **8c** were determined (Fig. 6 and Table 3).

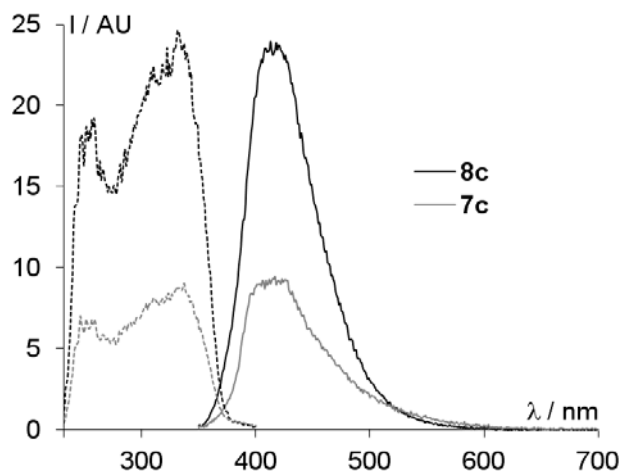


Fig. 6. Excitation and emission spectra of compounds **7c** and **8c**, 10^{-5} mol L⁻¹ HEPES buffer/1% DMSO.

Table 3. Fluorescence data.

	excitation λ_{max} (nm)	emission λ_{max} (nm)	$\Phi(\%)^{(a)}$
7c	333	418	8
8c	336	418	18

(a) Fluorescence quantum yield (quinine sulfate as standard).⁴⁸

In view of the fluorescent properties of the gold(I)–NHC **8c** that fall into classical DAPI filters wavelengths, we investigated its uptake and intracellular distribution in human prostate cancer (PC3) cell line. After incubating PC3 cells with **8c** for 18h (10 μ M), a significant blue fluorescence was detected in the cytoplasm but not in the nucleus. It could be specifically localized in mitochondria as could be shown by the merge of almost all luminescent spots due to **8c** fluorescence with those caused by red-MitoTracker dye (Fig. 7).^{40a, 40e}

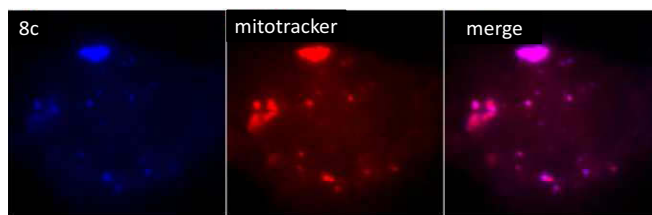


Fig. 7: Co-localization of 8c and MitoTracker. Left: PC3 cell visualized with DAPI filters (λ_{ex} : 365nm; λ_{em} :397nm). Centre: PC3 cell visualized with DsRED filter (λ_{ex} :565nm; λ_{em} :620nm). Right: merged images.

Conclusion.

We have reported that the combination of the ‘auto-click’ reaction with a transmetallation process constitutes an efficient tool for the construction of functionalized gold–NHCs of high diversity, for example bearing a fluorescent biomarker or an unprotected sugar. Thus, this synthetic route avoids the need of tedious protection–deprotection sequence. Other applications are currently under investigation in our laboratory.

Experimental.

General remarks.

NMR spectra were recorded in Fourier transform mode with a Bruker AVANCE 400 spectrometer (^1H at 400 MHz, ^{13}C at 100 MHz) at 298 K. Data are reported as chemical shifts (δ) in ppm. Residual solvent signals were used as internal references (^1H , ^{13}C). Electrospray (positive mode) high resolution mass spectra were recorded on a Q-TOF micro spectrometer (Waters), using internal (H_3PO_4) and external lock masses (leucine-enkephalin $[\text{M} + \text{H}]^+$: $m/z = 556.2766$). Metal complexes were dissolved in acetonitrile prior to the measurement. IR spectra were recorded on a Shimadzu Fourier Transform Infrared Spectrophotometer FTIR-8400S. Elemental analyses were performed at the Service de Microanalyse, Université Henry Poincaré, Vandoeuvre-les-Nancy, France.

Synthesis.

(2,6-diisopropylphenylcarbamoyl)formyl chloride (1): 2,6-Diisopropylphenylamine (20mL, 0.107 mol) was added to 500 mL of dry toluene. A solution of oxalyl chloride (25 mL, 0.29 mol) in 150 mL of dry toluene was added dropwise while stirring vigorously at 0°C (ice-water bath) during 15 min. The mixture was further stirred for 1 hour and was filtered to remove the white solid that forms. The filtrate evaporated under reduced pressure, giving a

yellow solid which was triturated with a minimum amount of *n*-pentane to give a white solid; 10.44 g were obtained after drying under vacuum (36% Yield).

¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ = 10.22 (s, 1H, NH), 7.29 (t, 1H, *J* = 7.0 Hz, H_{Ar}), 7.17 (d, 1H, *J* = 7.0 Hz, H_{Ar}), 2.98 (sept, 2H, *J* = 6.4 Hz, CH(CH₃)₂), 1.11 (d, 12H, *J* = 6.4 Hz, CH(CH₃)₂).

This product was used without any further purification in the next step.

N-(2,6-diisopropylphenyl)-N'-(4-iodo-2,6-diisopropylphenyl) oxalamide (2): according to a modified literature procedure.⁴³ At first, 4-iodo-2,6-diisopropylaniline was azeotroped 3 times with cyclohexane to remove water that may crystallize with this material (when stored for a long period, and that will dramatically reduce the yield). Then, 4-iodo-2,6-diisopropylaniline^{14a, 44} (20.00 g, 66.0 mmol, 1.0 eq.) was dissolved in 500 mL anhydrous dichloromethane under argon. Na₂CO₃ (17.5 g, 165 mmol, 2.5 eq.) was added followed by **1** (19.38 g, 72.4 mmol, 1.1 eq.) in one portion (slight heating and gas evolution were apparent). After 2 hours at room temperature the reaction mixture was filtered over a fritted glass. The solid residue was washed with boiling dichloromethane until no more solid dissolved. The combined organic fractions were evaporated under reduced pressure to yield 32.50 g of a white solid (60.80 mmol, 92% yield). Spectroscopic characterizations identical to literature.⁴²

N-(2,6-diisopropylphenyl)-N'-(4-iodo-2,6-diisopropylphenyl) ethane-1,2-diamine dihydrochloride (3): compound **2** (16.00 g, 29.93 mmol, 1.0 eq.) and NaBH₄ (6.80 g, 180 mmol, 6.0 eq) were added to 160 mL anhydrous THF. The solution was cooled at 0°C and BF₃.Et₂O (30 mL, 33.60 g, 237 mmol, 7.9 eq.) was added dropwise over 20 minutes. The reaction mixture was stirred at room temperature for 2 hours and then refluxed overnight. The mixture was cooled to 0°C and treated with a 50 mL of a 1:4 v/v mixture of 36% aq. HCl and methanol under vigorous stirring and then evaporated to dryness, 1 M NaOH (200 mL) was added and extraction with 3×200 mL Et₂O was performed. Drying over Na₂SO₄ and evaporation in vacuo afforded a brownish oil. This material was treated under vigorous stirring with an ethanolic HCl solution – freshly prepared by adding with caution at 0°C 6.4 mL (89.8 mmol) of acetyl chloride to 65 mL anhydrous ethanol. After a few minutes a solid separated from the supernatant. Filtration afforded 12.01 g of an off-white powder (20.75 mmol, 69% yield).

¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ = 7.45 (s, 2H, H_{Ar}), 7.39 (t, 1H, *J* = 7.0 Hz, H_{Ar}), 7.32 (d, 1H, *J* = 7.0 Hz, H_{Ar}), 3.47-3.38 (m, 6H, CH₂ + 2CH(CH₃)₂), 3.32-3.26 (m, 2H, CH(CH₃)₂), 1.18 (d, 12H, *J* = 6.4 Hz, CH(CH₃)₂), 1.12 (d, 12H, *J* = 6.4 Hz, CH(CH₃)₂).

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 100 MHz) δ = 145.7 (C_{qAr}), 142.8 (C_{qAr}), 137.7 (C_{qAr}), 133.2 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 130.7 (C_{qAr}), 129.3 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 125.6 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 92.3 (C_{qAr}), 50.8 (CH_2), 47.3 (CH_2), 27.3 (CH), 27.2 (CH), 24.5 (CH_3), 24.1 (CH_3).

HRMS (ESI $^+$): calculated for $\text{C}_{26}\text{H}_{40}\text{IN}_2$ [M-H-2Cl] $^+$: 507.2236, found: 507.2240.

N-(4-azido-2,6-diisopropylphenyl)-N'-(2,6-diisopropylphenyl) ethane-1,2-diamine dihydrochloride (4): compound **3** (11.00 g, 19.00 mmol, 1.0 eq.) was treated with 140 mL sat. aq. NaHCO_3 , extracted with 3×140 mL Et_2O and the joint organic phases evaporated (Na_2SO_4). To the resulting oil were added H_2O (10 mL) and DMSO (90 mL). Ascorbic acid (670.1 mg, 3.80 mmol, 20 mol-%), sodium hydroxide (152.2 mg, 3.80 mmol, 20 mol-%), sodium azide (2.470 g, 38.00 mmol, 2.0 eq.) and N,N'-dimethylethane-1,2-diamine (307 μL , 251.5 mg, 2.85 mmol, 15 mol-%) were subsequently added and the resulting solution was degassed by argon bubbling for 20 minutes. CuI (362.3 mg, 1.90 mmol, 10 mol-%) was added and the reaction mixture was stirred at 70°C for 3 hours. After cooling to room temperature, brine (220 mL) was added and extraction was performed with 3×110 mL of diethyl ether. The combined organic phases were washed with saturated aq. NH_4Cl (2×110 mL) and water (2×110 mL). Drying (Na_2SO_4) and solvent evaporation furnished a brownish oil which was treated with ethanolic HCl solution – freshly prepared by adding with caution at 0°C 5.7 mL (76 mmol) of acetyl chloride to 55 mL anhydrous ethanol. After 20 minutes of vigorous stirring a precipitate was formed. Filtration and washing with ice-cold methanol afforded 7.70 g (15.57 mmol, 83% yield) of **4** as a white powder.

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ = 7.38-7.27 (m, 3H, H_{Ar}), 6.88 (s, 2H, H_{Ar}), 3.47-3.34 (m, 8H, $\text{CH}_2 + \text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.19 (d, 12H, $J = 6.4$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.15 (d, 12H, $J = 6.4$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$).

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 100 MHz) δ = 145.3 (C_{qAr}), 142.8 (C_{qAr}), 137.7 (C_{qAr}), 131.7 (C_{qAr}), 128.9 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 125.4 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 125.3 (C_{qAr}), 115.3 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 50.3 (CH_2), 48.0 (CH_2), 27.5 (CH), 27.3 (CH), 24.5 (CH_3), 24.1 (CH_3).

IR (v, cm^{-1}): 2965, 2115 (N_3), 1569, 1463, 772.

HRMS (ESI $^+$): calculated for $\text{C}_{26}\text{H}_{40}\text{N}_5$: [M-H-2Cl] $^+$ 422.3284, found 422.3261.

N-(4-azido-2,6-diisopropylphenyl)-N'-(2,6-diisopropylphenyl) imidazolinium chloride (5a): compound **4** (2.00 g, 4.04 mmol) was suspended in a mixture of 20 mL $\text{HC}(\text{OEt})_3$ and 10 mL absolute ethanol. 1 drop of formic acid was added and the reaction mixture was refluxed. After 2 hours a clear solution was obtained. Concentration under reduced pressure

affords a white solid which was filtered and washed with methyl tert-butyl ether to give 1.67 g (3.57 mmol, 88% yield) of a white powder.

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ = 9.60 (s, 1H, CH_{Imidazolinium}), 7.56 (t, 1H, J = 7.7 Hz, H_{Ar}), 7.43 (d, 2H, J = 7.7 Hz, H_{Ar}), 7.11 (s, 2H, H_{Ar}), 4.54 (s, 4H, CH₂), 3.12-3.05 (m, 4H, CH(CH₃)₂), 1.35 (d, 12H, J = 6.6 Hz, CH(CH₃)₂), 1.20 (d, 12H, J = 6.6 Hz, CH(CH₃)₂).

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 100 MHz) δ = 160.4 (NCHN), 148.5 (C_{qAr}), 146.1 (C_{qAr}), 142.1 (C_{qAr}), 131.1 (C_{Ar-H}), 129.8 (C_{qAr}), 126.7 (C_{qAr}), 124.8 (C_{Ar-H}), 115.5 (C_{Ar-H}), 53.7 (CH₂), 53.6 (CH₂), 28.5 (CH), 28.2 (CH), 25.0 (CH₃), 24.6 (CH₃), 23.3 (CH₃), 23.0 (CH₃).

IR (v, cm⁻¹): 2965, 2100 (N₃), 1610, 1264, 804, 758.

HRMS (ESI⁺): calculated for C₂₇H₃₈N₅ [M-Cl]⁺: 432.3127, found: 432.3191

(N-(4-azido-2,6-diisopropylphenyl)-N'-(2,6-diisopropylphenyl) imidazolin-2-ylidene)-chlorocopper(I) (6a):

Using silver oxide method.

1-Synthesis of silver carbene: compound **5a** (1.50 g, 3.20 mmol, 1.0 eq.) was dissolved in 130 mL dichloromethane, silver oxide (482.7 mg, 2.08 mmol, 0.65 eq.) was added and the solution was stirred overnight at room temperature in the dark. The resulting suspension was filtered over celite and evaporated. 1.60 g (2.79 mmol, 88% yield) of a white solid was obtained. This material was used without any further purification in the next step

^1H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ = 7.42 (t, 1H, J = 7.7 Hz, H_{Ar}), 7.25 (d, 2H, J = 7.7 Hz, H_{Ar}), 6.86 (s, 2H, H_{Ar}), 4.08-4.04 (m, 4H, CH₂), 3.08-2.99 (m, 4H, CH(CH₃)₂), 1.35-1.33 (m, 24H, CH(CH₃)₂).

^{13}C NMR ((CD₃)₂CO, 100 MHz) δ = 208.5 (2d, J = 215 Hz, 248 Hz, C_{carbene}), 150.7 (C_{qAr}), 148.3 (C_{qAr}), 142.6 (C_{qAr}), 136.4 (C_{qAr}), 133.5 (C_{qAr}), 131.1 (C_{Ar-H}), 125.9 (C_{Ar-H}), 116.6 (C_{Ar-H}), 55.5 (d, J = 8.4 Hz, CH₂), 55.3 (d, J = 8.4 Hz, CH₂), 30.1 (CH), 29.8 (CH), 26.3 (CH₃), 25.9 (CH₃), 24.7 (CH₃), 24.4 (CH₃).

2- Synthesis of copper carbene (**6a**): 1.10 g (1.92 mmol, 1.0 eq.) of the preceding solid and CuCl (569.9 mg, 5.76 mmol, 3.0 eq.) were dissolved in 110 mL dichloromethane. The resulting mixture solution was stirred 3h at room temperature in the dark. The resulting suspension was filtered over celite and evaporated obtain a solid. This material was taken up in CH₂Cl₂ and n-pentane added dropwise while stirring until a white solid formed. This material was recovered by filtration and washed with n-pentane: 738.9 mg (1.39 mmol, 73% yield).

Using direct metallation with ammonia: **5a** (468 mg, 1.0 mmol, 1.0 eq.) was suspended in 10 mL of water. Freshly prepared copper(I) chloride (149 mg, 1.50 mmol, 1.5 eq.) was added and the solution was degassed by bubbling argon for 5–10 minutes. Then, under vigorous stirring, aqueous ammonia (14.0 mol L⁻¹, 430 µL, 6.0 mmol, 6, 6.0 eq.) was added with a syringe through the stopper and the solution was stirred for 2 hours. The solution was extracted with 3x10 mL of dichloromethane, dried over K₂CO₃ and evaporated under reduced pressure. The crude product was dissolved in 5mL of dichloromethane and 30mL of pentane was added dropwise under stirring. The resulting white precipitate was filtered, washed with *n*-pentane and dried to give 409 mg, (77 %).

¹H NMR ((CD₃)₂CO, 400 MHz) δ = 7.44 (t, 1H, *J* = 7.0 Hz, H_{Ar}), 7.34 (d, 2H, *J* = 7.0 Hz, H_{Ar}), 7.02 (s, 2H, H_{Ar}), 4.23 (broad s, 4H, CH₂), 3.31-3.22 (m, 4H, CH(CH₃)₂), 1.38-1.33 (m, 24H, CH(CH₃)₂).

¹³C NMR ((CD₃)₂CO, 100 MHz) δ = 204.6 (C_{carbene}), 150.7 (C_{qAr}), 148.3 (C_{qAr}), 142.4 (C_{qAr}), 136.3 (C_{qAr}), 133.4 (C_{qAr}), 131.0 (C_{Ar-H}), 125.7 (C_{Ar-H}), 116.5 (C_{Ar-H}), 55.3 (CH₂), 55.1 (CH₂), 30.2 (CH), 29.9 (CH), 26.3 (CH₃), 26.0 (CH₃), 24.5 (CH₃), 24.3 (CH₃).

IR (v, cm⁻¹) = 2970, 2108 (N₃), 1485, 1458, 1270, 644.

E. A. Calcd for C₂₇H₃₉N₅Cl C: 61.12%, H: 7.03%, N: 13.20%; found C: 61.36%, H: 7.06%, N: 12.89%

(N,N'-bis-[4-azido-2,6-diisopropylphenyl]imidazolin-2-ylidene)-chlorocopper(I) (6b):

Using direct metallation with ammonia. **5b** (1.50g, 2.95 mmol, 1eq) was dissolved in 30 mL of water and degassed for 20 min. Then, copper(I) chloride (436 mg, 4.43 mmol, 1.5 eq.) was added and the flask was stoppered and degassed by bubbling argon for 5 min. Then, concentrated aqueous ammonia (15.7 mol L⁻¹, 1.13 mL, 17.7 mmol, 6.0 eq.) was added with a syringe through the stopper, and the reaction vessel was degassed for 1 more minute. The mixture was stirred vigorously for 4h at RT. The reaction mixture was transferred to a separating funnel containing 30 mL of dichloromethane. Extraction was performed three times. The combined organic phases were dried over K₂CO₃, and evaporated. The crude was recrystallized in DCM (80 mL) by the dropwise addition of *n*-pentane (200mL) to afford 1.49 g of a pale yellow product (89%).

¹H, ¹³C NMR and IR according to literature precedent.**4e**

(N-(2,6-diisopropylphenyl)-N'-[4-(4-(hydroxymethyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-2,6-

diisopropylphenyl]imidazolin-2-ylidene)-chlorocopper (I) (7a): compound **6a** (250 mg, 0.471 mmol, 1 eq.) was dissolved in 5 mL of acetonitrile, and propargyl alcohol (55.6 µL,

0.942 mmol, 2 eq.) was added. The mixture was heated to 50°C for 16 hours during which a solid precipitated. After cooling the reaction mixture to 0°C for 2 hours, the resulting powder was recovered by filtration. The mother liquor was cooled again overnight at 0°C and filtered again to furnish a second crop: 220 mg (0.374 mmol, 80% yield).

¹H NMR (CD₃CN, 400 MHz) δ = 8.34 (s, 1H, CH_{triazole}), 7.73 (s, 2H, H_{Ar}), 7.46 (t, 1H, J = 7.7 Hz, H_{Ar}), 7.34 (d, 2H, J = 7.7 Hz, H_{Ar}), 4.72 (d, 2H, J = 5.3 Hz, CH₂OH), 4.09 (s, 4H, CH₂), 3.38 (t, 1H, J = 5.3 Hz, OH), 3.29-3.14 (m, 4H, CH(CH₃)₂), 1.40-1.31 (m, 24H, CH(CH₃)₂).

¹³C NMR (CD₃CN, 100 MHz) δ = 203.1 (C_{carbene}), 151.0 (C_{qAr}), 150.3 (C_{qAr}), 148.5 (C_{qAr}), 139.4 (C_{qAr}), 136.3 (C_{qAr}), 136.0 (C_{qAr}), 131.1 (C_{Ar-H}), 125.8 (C_{Ar-H}), 122.3 (CH_{triazole}), 118.1 (C_{Ar-H}), 56.9 (CH₂), 55.1 (CH₂), 54.9 (CH₂), 30.2 (CH), 29.7 (CH), 26.1 (CH₃), 25.8 (CH₃), 24.4 (CH₃), 24.1 (CH₃).

IR (v, cm⁻¹): 3477, 2966, 1601, 1486, 1462, 1329, 1277, 1034.

HRMS (ESI⁺): calculated for C₃₂H₄₄N₆OCu [M-Cl+CH₃CN]⁺: 591.2873, found: 591.2875

(N-[2,6-diisopropyl-4-(4-(α -D-glucopyranosyloxy)methyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl)-N'-(2,6-diisopropylphenyl)imidazolin-2-ylidene-chlorocopper (I) (7b): compound **6a** (200 mg, 0.377 mmol, 1.05 eq.) was dissolved in 10 mL acetonitrile, and propargyl α -D-glucopyranoside⁴⁷ (2.45 mL from a solution prepared in methanol (0.146 M), 0.359 mmol, 1.0 eq.) was added. The mixture was heated to 50°C for 16h. The solution was filtered over celite and evaporated. The solid was taken up with 5 mL of dichloromethane and 20 mL of *n*-pentane was added dropwise while stirring to give 248 mg of a white powder (0.331 mmol, 92% yield).

¹H NMR (CD₃CN, 400 MHz) δ = 8.56 (s, 1H, CH_{triazole}), 7.74 (s, 2H, H_{Ar}), 7.44 (t, 1H, J = 7.7 Hz, H_{Ar}), 7.32 (d, 2H, J = 7.7 Hz, H_{Ar}), 4.96 (d, 1H, J = 3.1 Hz, CH_{anomeric}), [4.85 (d, 1H, J = 12.1 Hz), 4.70 (d, 1H, J = 12.1 Hz), CH₂OC], 4.07 (s, 4H, CH₂-CH₂), 3.83-3.59 (m, 6H, CH₂OH + 2CHOH + 2OH), 3.46-3.30 (m, 3H, 2 CHOH + 1OH), 3.26-3.12 (m, 5H, CH(CH₃)₂ + CH₂OH), 1.38-1.28 (m, 24H, CH(CH₃)₂).

¹³C NMR (CD₃CN, 100 MHz) δ = 203.1 (C_{carbene}), 151.0 (C_{qAr}), 148.5 (C_{qAr}), 139.2 (C_{qAr}), 136.4 (C_{qAr}), 136.0 (C_{qAr}), 131.1 (C_{Ar-H}), 125.8 (C_{Ar-H}), 123.9 (CH_{triazole}), 118.1 (C_{Ar-H}), 99.6 (CH_{anomeric}), 75.2 (CHOH), 73.8 (CHOH), 73.4 (CHOH), 71.8 (CHOH), 62.9 (CH₂OH), 61.8 (CH₂OC), 55.1 (CH₂), 54.9 (CH₂), 30.2 (CH), 29.7 (CH), 26.1 (CH₃), 25.8 (CH₃), 24.4 (CH₃), 24.2 (CH₃); one quaternary carbon not detected.

IR (ν , cm^{-1}): 3396 (br), 2966, 2868, 1631, 1599, 1485, 1456, 1277, 1147, 1037.

HRMS (ESI⁺): calculated for $\text{C}_{36}\text{H}_{51}\text{N}_5\text{O}_6\text{Cu}$ $[\text{M}-\text{Cl}]^+$: 712.3135, found: 712.3162.

(N-[2,6-diisopropyl-4-(4-(2-oxo-2H-chromen-6-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-N'-(2,6-diisopropylphenyl)imidazolin-2-ylidene)-chlorocopper (I) (7c): compound **6a** (250 mg, 0.471 mmol, 1.0 eq.) was dissolved in 6 mL acetonitrile, and 6-ethynyl-2H-chromen-2-one⁴⁹ (88.2 mg, 0.518 mmol, 1.1 eq.) was added. The mixture was heated to 50°C for 16 hours during which white solid precipitated. After cooling to room temperature, the solid was filtered and washed with ice-cooled acetonitrile: 285 mg (0.407 mmol, 86% yield).

¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ = 9.64 (s, 1H, CH_{triazole}), 8.12 (d, 1H, *J* = 9.6 Hz, H_{Ar}), 7.98 (d, 1H, *J* = 7.8 Hz, H_{Ar}), 7.95 (s, 1H, H_{Ar}), 7.92 (s, 2H, H_{Ar}), 7.89 (d, 1H, *J* = 7.8 Hz, H_{Ar}), 7.47 (t, 1H, *J* = 7.7 Hz, H_{Ar}), 7.36 (d, 2H, *J* = 7.8 Hz, H_{Ar}), 6.54 (d, 1H, *J* = 9.6 Hz, H_{Ar}), 4.16 (s, 4H, CH₂), 3.26-3.21 (m, 2H, CH(CH₃)₂), 3.16-3.09 (m, 2H, CH(CH₃)₂), 1.44-1.28 (m, 24H, CH(CH₃)₂).

¹³C NMR (HSQC, DMSO-*d*₆, 100 MHz) δ = 143.3 (C_{Ar}-H), 129.2 (C_{Ar}-H), 129.0 (C_{Ar}-H), 124.1 (C_{Ar}-H), 121.3 (CH_{triazole}), 121.0 (C_{Ar}-H), 115.9 (C_{Ar}-H), 116.0 (C_{Ar}-H), 112.2 (C_{Ar}-H), 53.3 (CH₂), 28.3 (CH), 28.0 (CH), 24.8 (CH₃), 24.3 (CH₃), 23.4 (CH₃), 22.9 (CH₃).

Insufficient solubility of **7c** in common NMR solvents prevented the recording of a standard ¹³C NMR spectrum.

IR (ν , cm^{-1}): 1722 (C=O), 1620, 1483, 1244, 1113, 1045, 937, 848.

HRMS (ESI⁺): calculated for $\text{C}_{40}\text{H}_{46}\text{N}_6\text{O}_2\text{Cu}$ $[\text{M}-\text{Cl}+\text{CH}_3\text{CN}]^+$: 705.2978, found: 705.2954.

(N,N'-bis[2,6-diisopropyl-4-(4-(α -D-glucopyranosyloxy)methyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl)-imidazolin-2-ylidene) chlorocopper(I) (7d): compound **6b** (200 mg, 0.349 mmol, 1.05 eq.) was dissolved in 6 mL acetonitrile, and propargyl α -D-glucopyranoside (183mg, 0.838 mmol, 2.4eq) in 6mL of methanol was added. The mixture was heated to 50°C for 3.5h. The solution was filtered over celite and evaporated. The solid was taken up with 6 mL of dichloromethane and 25 mL of *n*-pentane was added dropwise while stirring to give 320 mg of a white powder (0.317 mmol, 91% yield).

¹H NMR (MeOD, 400 MHz) δ = 8.74 (s, 2H, CH_{triazole}), 7.82 (s, 2H, H_{Ar}), 4.99 (d, 2H, *J* = 3.7 Hz, CH_{anomeric}), 4.94 (d, 2H, *J* = 12.6 Hz), 4.78 (d, 2H, *J* = 12.6 Hz, CH₂OC], 4.23 (s, 4H, CH₂-CH₂), 3.72-3.64 (m, 8H, CH₂OH + 2CHOH), 3.46-3.43 (dd, 2H, 2 CHOH, *J*=3.7Hz), 3.29 (q, 4H, CH(CH₃)₂, *J*=6.8Hz), 1.45 (d, 24H, CH(CH₃)₂, *J*=6.8Hz).

^{13}C NMR (MeOD, 100 MHz) δ = 203.1 ($\text{C}_{\text{carbene}}$), 151.2 (C_{qAr}), 139.6 (C_{qAr}), 136.5 (C_{qAr}), 124.0 ($\text{CH}_{\text{triazole}}$), 118.1 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 100.0 ($\text{CH}_{\text{anomeric}}$), 75.2 (CHOH), 74.2 (CHOH), 73.7 (CHOH), 72.0 (CHOH), 62.9 (CH_2OH), 61.7 (CH_2OC), 55.2 (CH_2), 30.6 (CH), 25.8 (CH_3), 24.1 (CH_3).

IR (ν , cm^{-1}) = 3400(br), 2962, 1633, 1603, 1483, 1329, 1258, 1029.

(N,N'-bis[2,6-diisopropyl-4-(4-(2-oxo-2H-chromen-6-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]imidazolin-2-ylidene)-chlorocopper (I) (7e):

Compound **6b** (200 mg, 0.35 mmol, 1.0 eq.) was dissolved in 2.5 mL acetonitrile and 2.5 mL of methanol, and 6-ethynyl-2H-chromen-2-one (131 mg, 0.77 mmol, 2.2 eq.) was added. The mixture was heated to 50°C for 24 hours. After cooling to room temperature, the orange solid was filtered and washed with acetonitrile, methanol and small part of DMSO: 205.2 mg (0.23 mmol, 64% yield).

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ = 9.64 (s, 2H, $\text{CH}_{\text{triazole}}$), 8.12 (d, 2H, J = 9.5 Hz, H_{Ar}), 7.98 (d, 2H, J = 7.8 Hz, H_{Ar}), 7.94 (s, 4H, H_{Ar}), 7.89 (d, 2H, J = 7.8 Hz, H_{Ar}), 6.53 (d, 2H, J = 9.5 Hz, H_{Ar}), 4.22 (s, 4H, CH_2), 3.26 (hept, 4H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, J = 6.8 Hz), 1.44 (d, 12H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, J = 6.8 Hz), 1.39 (d, 12H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, J = 6.8 Hz).

^{13}C NMR (HSQC, $\text{DMSO}-d_6$, 100 MHz) δ = 144.9($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 130.5($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 122.7($\text{CH}_{\text{triazole}}$), 122.2($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 117.3($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 117.2($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 113.6($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 54.7(CH_2), 29.7(CH), 24.7(CH_3), 25.9(CH_3).

Insufficient solubility of **7e** in common NMR solvents prevented the recording of a standard ^{13}C NMR spectrum.

IR (ν , cm^{-1}) = 2963, 1723, 1603, 1483, 1258, 1105, 1044, 939, 847.

HRMS (ESI^+): calculated for $\text{C}_{51}\text{H}_{51}\text{N}_9\text{O}_4\text{Cu}$ [$\text{M-Cl}+\text{CH}_3\text{CN}$] $^+$: 916.3360, found: 916.3400.

(N-(2,6-diisopropylphenyl)-N'-[4-(4-(hydroxymethyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-2,6-diisopropylphenyl]imidazolin-2-ylidene)-chlorogold(I) (8a):

compound **7a** (60.0 mg, 0.102 mmol, 1.0 eq.) and $\text{AuCl.Me}_2\text{S}$ (45.0 mg, 0.153 mmol, 1.5 eq.) were dissolved in 6 mL of 50/50 acetonitrile/DMSO. The resulting mixture solution was stirred overnight at 30°C. The resulting suspension was stirred for 30 minutes with a small amount of silica and potassium carbonate in dichloromethane and then was filtered over celite. The solvent was removed under high vacuum. The resulting solid was taken up in CH_2Cl_2 and *n*-pentane was added dropwise while stirring. A white powder was formed, recovered by filtration and washed with *n*-pentane: 46.0 mg (0.064 mmol, 63% yield).

^1H NMR ($(\text{CD}_3)_2\text{CO}$, 400 MHz) δ = 8.60 (s, 1H, $\text{CH}_{\text{triazole}}$), 7.88 (s, 2H, H_{Ar}), 7.46 (t, 1H, J = 7.7 Hz, H_{Ar}), 7.34 (d, 2H, J = 7.7 Hz, H_{Ar}), 4.77 (d, 2H, J = 5.7 Hz, CH_2OH), 4.43 (t, 1H, J = 5.77 Hz, OH), 4.35-4.31 (m, 4H, CH_2), 3.41-3.33 (m, 2H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 3.31-3.24 (m, 2H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.50 (d, 6H, J = 6.8 Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.43 (d, 12H, J = 6.8 Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.34 (d, 6H, J = 6.8 Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$).

^{13}C NMR ($(\text{CD}_3)_2\text{CO}$, 100 MHz) δ = 197.1 ($\text{C}_{\text{carbene}}$), 150.8 (C_{qAr}), 148.2 (C_{qAr}), 139.7 (C_{qAr}), 136.0 (C_{qAr}), 135.9 (C_{qAr}), 131.2 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 125.9 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 121.9 ($\text{CH}_{\text{triazole}}$), 117.7 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 57.3 (CH_2), 55.2 (CH_2), 54.9 (CH_2), 30.5 (CH), 30.0 (CH), 25.9 (CH_3), 25.6 (CH_3), 24.8 (CH_3), 24.6 (CH_3).

IR (ν , cm^{-1}): 3323, 2962, 1604, 1502, 1464, 1280, 1055, 1018, 887.

HRMS (ESI^+): calculated for $\text{C}_{32}\text{H}_{44}\text{N}_6\text{O}\text{Au}$ [$\text{M-Cl}+\text{CH}_3\text{CN}$] $^+$: 725.3242, found: 725.3275.

E. A. Calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{41}\text{AuClN}_5\text{O}$, $1\text{H}_2\text{O}$ C: 48.82%, H: 5.87%, N: 9.49%; found C: 49.10%, H: 5.70%, N: 9.47%.

(N-[2,6-diisopropyl-4-(4-(α -D-glucopyranosyloxy)methyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl)-N'-(2,6-diisopropylphenyl)imidazolin-2-ylidene-chlorogold(I) (8b): compound **7b** (100 mg, 0.134 mmol, 1.0 eq.) and $\text{AuCl.Me}_2\text{S}$ (58.8 mg, 0.200 mmol, 1.5 eq.) were dissolved in 6 mL of 50/50 Acetonitrile/DMSO. The resulting mixture solution was stirred overnight at 30°C . The resulting suspension was stirred for 30 minutes with a small amount of silica and potassium carbonate and then was filtered over celite and evaporated. The resulting solid was dissolved in 1 mL of acetone and n-pentane (7 mL) was added dropwise while stirring to give of a white solid recovered by filtration and washed with ice-cooled methanol: 58.0 mg, 0.066 mmol, 49% yield).

^1H NMR (CD_3CN , 400 MHz) δ = 8.52 (s, 1H, $\text{CH}_{\text{triazole}}$), 7.74 (s, 2H, H_{Ar}), 7.48 (t, 1H, J = 7.7 Hz, H_{Ar}), 7.33 (d, 2H, J = 7.7 Hz, H_{Ar}), 4.98 (d, 1H, J = 3.1 Hz, $\text{CH}_{\text{anomeric}}$), [4.88 (d, 1H, J = 12.6 Hz) 4.73 (d, 1H, J = 12.6 Hz), CH_2OC], 4.12 (s, 4H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2$), 3.76 (s, 1H, OH), 3.66-3.53 (m, 3H, $\text{CH}_2\text{OH} + 1\text{CHOH}$), 3.46-3.35 (m, 3H, $2\text{CHOH} + 1\text{OH}$), 3.30-3.21 (m, 3H, $1\text{CHOH} + 2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 3.19-3.10 (m, 3H, $2\text{CH}(\text{CH}_3)_2 + 1\text{OH}$), 2.91 (s, 1H, OH), 1.43-1.32 (m, 24H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$).

^{13}C NMR (CD_3CN , 100 MHz) δ = 196.0 ($\text{C}_{\text{carbene}}$), 151.1 (C_{qAr}), 148.4 (C_{qAr}), 139.5 (C_{qAr}), 136.1 (C_{qAr}), 135.7 (C_{qAr}), 131.3 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 125.9 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 123.9 ($\text{CH}_{\text{triazole}}$), 118.1 ($\text{C}_{\text{Ar-H}}$), 99.6 ($\text{CH}_{\text{anomeric}}$), 75.2 (CHOH), 73.8 (CHOH), 73.4 (CHOH), 71.8 (CHOH), 62.9 (CH_2OH), 61.8 (CH_2OC), 55.1 (CH_2), 54.9 (CH_2), 30.2 (CH),

29.7 (CH), 26.1 (CH₃), 25.8 (CH₃), 24.4 (CH₃), 24.2 (CH₃); one quaternary carbon not detected.

IR (v, cm⁻¹): 3385(br), 2966, 1627, 1485, 1458, 1277, 1037.

HRMS (ESI⁺): calculated for C₄₀H₄₆N₆O₂Au [M-Cl]⁺: 836.3505, found: 836.3478.

(N-[2,6-diisopropyl-4-(4-(2-oxo-2H-chromen-6-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-N'-(2,6-diisopropylphenyl)imidazolin-2-ylidene)-chlorogold(I) (8c): compound **7c** (90.0 mg, 0.128 mmol, 1.0 eq.) and AuCl.Me₂S (56.6 mg, 0.192 mmol, 1.5 eq.) were dissolved in 7 mL of 50/50 Acetonitrile/DMSO. The resulting mixture solution was stirred for 72h at 30°C. The resulting suspension was stirred for 30 minutes with a small amount of silica and potassium carbonate in dichloromethane and then was filtered over celite. The solvent was removed under high vacuum. The resulting solid was taken up in CH₂Cl₂ and MeOH was added dropwise while stirring. A white powder formed and was recovered by filtration and washed with methanol: 74.1 mg (0.089 mmol, 70% yield).

¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ = 9.64 (s, 1H, CHtriazole), 8.12 (d, 1H, *J* = 9.4 Hz, HAr), 7.98 (d, 1H, *J* = 8.0 Hz, HAr), 7.95 (s, 1H, HAr), 7.92 (s, 2H, HAr), 7.89 (d, 1H, *J* = 8.0 Hz, HAr), 7.48 (t, 1H, *J* = 7.9 Hz, HAr), 7.36 (d, 2H, *J* = 7.9 Hz, HAr), 6.54 (d, 1H, *J* = 9.4 Hz, HAr), 4.20 (s, 4H, CH₂), 3.25-3.20 (m, 2H, CH(CH₃)₂), 3.15-3.10 (m, 2H, CH(CH₃)₂), 1.44-1.42 (m, 12H, CH(CH₃)₂), 1.35-1.33 (m, 12H, CH(CH₃)₂).

¹³C (HSQC) NMR (DMSO-d₆, 100 MHz) δ = 143.6 (CAr-H), 129.5 (CAr-H), 129.0 (CAr-H), 124.1 (CAr-H), 121.2 (CHtriazole), 120.7 (CAr-H), 115.9 (CAr-H), 115.6 (CAr-H), 112.0 (CAr-H), 53.2 (CH₂), 28.2 (CH), 27.8 (CH), 24.5 (CH₃), 23.6 (CH₃), 23.5 (CH₃), 22.9 (CH₃).

Insufficient solubility of **8c** in common NMR solvents prevented the recording of a standard ¹³C NMR spectrum.

IR (v, cm⁻¹): 1743 (C=O), 1620, 1492, 1396, 1219, 1099, 1026.

HRMS (ESI⁺): calculated for C₄₀H₄₆N₆O₂Au [M-Cl+CH₃CN]⁺: 839.3348, found: 839.3369

E. A. Calcd for C₃₈H₄₃AuClN₅O₂, 3/2dmsO C: 51.76%, H: 5.51%, N: 7.36%; found C: 51.57%, H: 5.30%, N: 7.51%.

(N,N'-bis[2,6-diisopropyl-4-(4-(α-D-glucopyranosyloxy)methyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl)-imidazolin-2-ylidene)-chlorogold(I) (8d): Compound **7d** (50 mg, 0.05 mmol, 1.0 eq.) was dissolved in 2.5 mL of 50/50 Acetonitrile/DMSO and the resulting mixture solution was stirred 24h at 50°C. The resulting suspension was stirred for 30 minutes with a small

amount of silica and potassium carbonate, then filtered over celite and evaporated. The resulting solid was taken-up with 5mL of methanol, filtered over a millipore filter and evaporated. The resulting solid was dissolved in 1 mL of methanol then 5mL of acetone was added dropwise and the product was precipitated by a slow addition of n-pentane (5 mL) while stirring. The resulting off-white solid was recovered by filtration and washed with acetone: 34.0 mg, 0.066 mmol, 60% yield

^1H NMR (MeOD, 400 MHz) δ = 8.75 (s, 2H, CHtriazole), 7.82 (s, 2H, HAr), 5.0 (d, 2H, J = 3.7 Hz, CHanomeric), 4.96 (d, 2H, J = 12.6 Hz), 4.79 (d, 2H, J = 12.6 Hz, CH₂OC], 4.26 (s, 4H, CH₂-CH₂), 3.72-3.64 (m, 8H, CH₂OH + 2CHOH), 3.45 (dd, 2H, 2 CHOH, J = 3.7Hz), 3.29-3.26 (q, 4H, CH(CH₃)₂, J =6.8Hz), 1.46 (dd, 24H, CH(CH₃)₂, J =6.8Hz).

^{13}C NMR (MeOH- d_4 , 100 MHz) δ = 196.6(Ccarbene), 151.1 (CqAr), 140.4 (CqAr), 136.0(CqAr), 118.2(CAr-H), 100.0(Canomeric), 75.0 (CHOH), 74.3(CHOH), 73.6(CHOH), 71.9(CHOH), 62.5(CH₂OH), 61.7(CH₂OC), 55.4(CH₂), 54.9(CH₂), 30.5(CH), 25.3 (CH₃), 24.3 (CH₃), C triazole missing.

IR (v, cm^{-1}) = 3400 (br), 2967, 1603, 1483, 1348, 1279, 1038.

Localization of 8c in PC3 cell line.

Cells were plated on a glass slide and cultured in red phenol free RPMI 1640 until reaching 60% of confluence. Then, they were incubated with 10 μM of 8c for 18h at 37°C, 5% CO₂. Cells were washed three times by PBS 1X at 37°C and treated by 200 nM MitoTracker (M7513, Life Technologies) for 30 min. Cells were washed again three times by PBS 1X at 37°C then fixed using 4% PFA for 15 min at room temperature. After three additional washes by PBS 1X, cells were stocked in PBS1X/Glycerol (50/50) and fluorescence was captured by a Zeiss axioplan2 microscope using Zeiss filter sets #01 and #31 for visualizing 8c and red-MitoTracker respectively (100x magnification).

Fluorescence spectroscopy

Stock solutions of compounds 7c and 8c were prepared in DMSO at 10^{-2} mol L⁻¹. 30 μL of each stock solution was added to 2970 μL of pH = 7.2, 0.5 mol L⁻¹ HEPES-NaOH buffer (final concentration 10^{-5} mol L⁻¹).

Quantum yields were determined using a solution of quinine sulphate 0.5 mol L⁻¹ aqueous H₂SO₄ and used as standard for quantum yield determination.^{48a, b}

Fluorescence spectra were recorded with a Cary Eclipse fluorimeter. The spectra were recorded in 1 cm luminescence cells. The slits were set to 2.5/2.5 nm (excitation/emission) for all measurements. Absorption spectra for quantum yields determination were recorded with a Cary spectrophotometer.

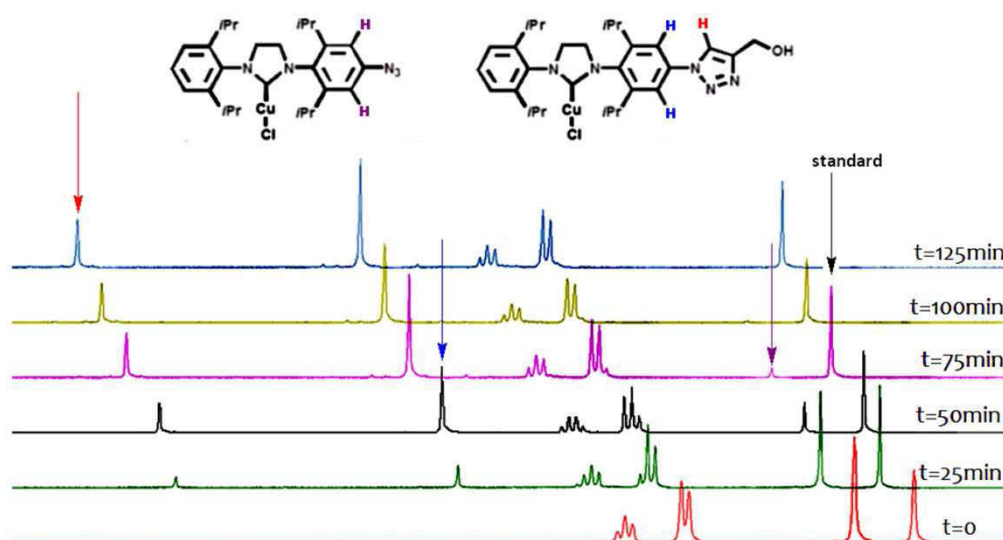
† The complex **8b** shows only moderate cytotoxicity: 35% of inhibition of cell growth on MCF-7 cells at 10 μ M.

†† CCDC 977560 for **7c**.

Selection from the supporting information

NMR survey of a ‘auto-click’ reaction of the mono-azido complex

Figure S1. ^1H NMR (CD_3CN , 70°C) profile of the reaction vs time (1,4-dimethoxybenzene as internal standard).



Discussion supplémentaire

Dans cette publication nous avons répondu à nos problématiques :

- *Une réaction réalisée sur un substrat non symétrique pourrait-elle nous amener à une cinétique de formation plus facile à observer ?*

Travailler avec un complexe possédant un azoture nous a permis d'observer la formation d'un unique produit et ainsi de simplifier le suivi cinétique. Ceci nous a menés à l'observation claire d'une période d'induction (qui est un phénomène récurrent dans toutes réactions CuAAC catalysées par des complexes carbéniques et étudiées au laboratoire).⁵⁰ Cette période d'induction est vraisemblablement due à une réaction préliminaire lente menant à la formation d'une espèce catalytique active : comme les réactions ont lieu dans des milieux coordonnant (DMSO aqueux ou acétonitrile) nous pensons que cette réaction préliminaire est une solvolysse de la liaison Cu-Cl. Malheureusement, la présence de cette période d'induction nous empêche de modéliser la réaction d'auto-fonctionnalisation par un modèle cinétique simple.

La compréhension du mécanisme précis d'auto-fonctionnalisation fera partie des projets futurs de notre équipe. Par exemple, en reprenant la cinétique étudiée ici et en ajoutant une quantité définie du produit, la vitesse de formation devrait être augmentée si le produit participe à sa propre formation.

- *Peut-on réaliser des réactions d'auto-fonctionnalisation avec des substrats plus complexes (ex : sucres) ou avec des substrats apportant de nouvelles propriétés (ex : luminophores) ?*

Nous avons ici réussi à introduire un luminophore. Bien que cette partie de la molécule ne présente pas une grande complexité architecturale, nous avons donc pu obtenir des produits simplement et doublement fonctionnalisés dont les propriétés photophysiques diffèrent de celle du carbène de départ. Cependant, le dérivé portant deux unités coumarine **IV.36 (7d)** dans la publication) est hautement insoluble (dans les solvants habituels), ce qui a rendu sa transméallation impossible.

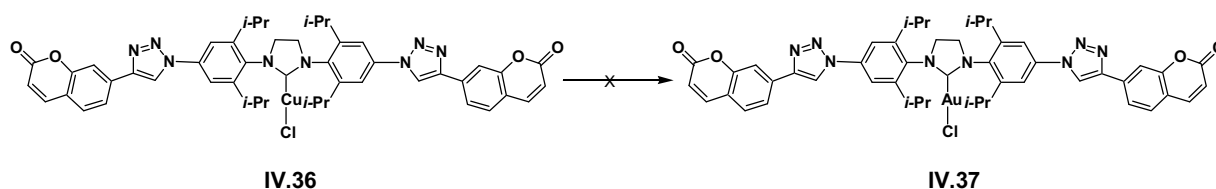


Figure IV. 9: Echec de la transmétallation de IV.36

La méthode de pré-fonctionnalisation décrite dans le Chapitre III était aussi bien applicable aux alcynes hydrophiles (dérivé de la choline) qu'hydrophobes (phénylacétylène). Les deux publications présentées ci-dessus montrent que la l'auto-fonctionnalisation (variante de la post-fonctionnalisation) est non seulement adaptée à ces deux types de substrats (à l'exception semble-t-il des sels d'ammonium quaternaire), mais également à d'autres substrats sensibles qui ne pourraient pas être utilisés dans le cas de la méthode de pré-fonctionnalisation. En effet, il est vraisemblable qu'un sucre non protégé dans les conditions de cyclisation de la bisamine (en présence de orthoformiate de trialkyle en milieu acide) nous aurait conduit à la formation de multiples produits en raison de la présence des groupements hydroxyles susceptibles de réagir avec HC(OR)_3 . Grâce à notre méthode, un glucoside propargylique a pu être « clické » sans aucune étape de protection/déprotection, et ceci dans des conditions douces (50°C , 16h). D'autres complexes fonctionnalisés avec des groupements sensibles dérivés, par exemple, d'acides aminés, de peptides ou d'autres saccharides pourraient donc être obtenues grâce à cette stratégie.

Nous pouvons donc maintenant mettre nos résultats en perspective avec d'autres issus de la littérature. Des métallo-NHC fonctionnalisés avec des sucres ont déjà été synthétisé, mais lorsque la fonctionnalisation est localisée sur les azotes, dans la grande majorité des cas, ce sont des sucres peracétylés qui sont portés par le complexe. Des espaceurs alkyle peuvent être présents, et forment donc des complexes globalement moins protégés stériquement⁵¹ (lorsqu'ils ne sont pas chélatés). Les complexes de la Figure IV.10 ont été obtenus par une stratégie de pré-fonctionnalisation et les sucres peracétylés n'ont pas été déprotégés par la suite. Il se pourrait que les conditions basiques requises pour la déprotection des acétates ne soient pas compatibles avec un métallo-NHC déjà formé. Les complexes présentés dans la Figure 8 ont tous été synthétisés par l'équipe de Kinoshita et Nishioka entre 2007 et 2011.⁵²

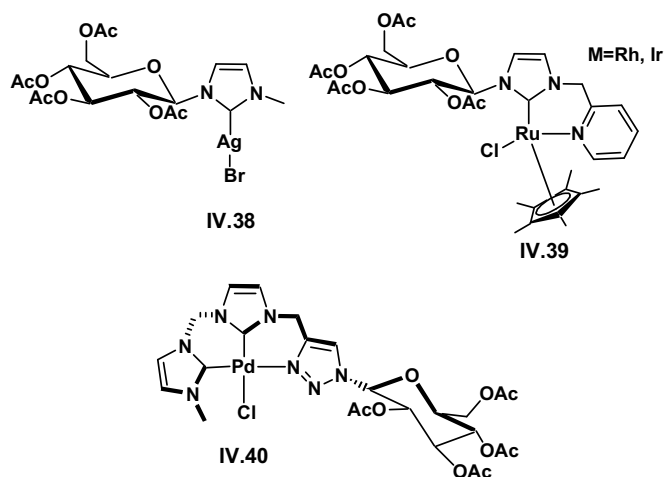


Figure IV. 10 : Exemples de métallo-NHC fonctionnalisés avec des sucres.

- Les complexes de cuivre obtenus par cette technique peuvent-ils servir d'agent de transfert de carbène ?

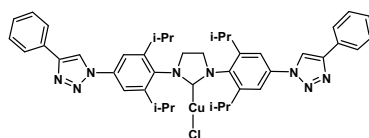
Les conditions de transmétallation ont été optimisées et sont différentes de celles rapportées par Cazin avec des complexes non-fonctionnalisés (dichlorométhane).³² Nous avons montré que cette transmétallation est très sensible au solvant et à la température avec une formation notable de produit de démétallation-protonation. Dans nos conditions optimisées, les bons rendements obtenus nous permettent de répondre à la question par l'affirmative.

Comme nous le verrons dans le chapitre suivant, certains complexes Au-NHC ont des propriétés prometteuses en tant qu'agents cytotoxiques contre les cellules cancéreuses.^{36c} La méthode d'auto-fonctionnalisation suivie d'une étape de transmétallation pourrait permettre d'obtenir une famille de composé dérivés avec des molécules biocompatibles, qui pourraient être criblés, avec conservation, dans le cas des complexes non symétriques, d'une partie lipophile (qui pourrait être importante pour les complexes Au-NHC à activité anti-cancéreuse, voir Chapitre V).

Grâce au développement de ces différentes stratégies de fonctionnalisation (pré-, post- et auto-fonctionnalisation) décrites dans les chapitres III et IV nous pouvons accéder à toute une gamme de métallo-NHC du groupe 11 fonctionnalisés. Nous avons vu que des groupements hydrophiles (dérivés de la choline), hydrophobes (phényle, dérivé de la coumarine) ou encore dérivés des biomolécules (sucre non protégé) pouvaient être conjugués aux (S)IXy et (S)IPr en peu d'étapes, en partant soit des précurseurs bisamines/bisimines modifiés, soit des complexes de cuivre, dans le cas des composés de la familles des (S)IPr. Cet accès relativement rapide à des familles de composés portant un squelette commun et des

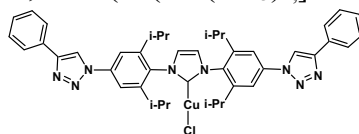
fonctionnalisations variables nous ont ouvert des perspectives quant à leurs applications potentielles qui seront exposées dans le chapitre suivant. Tandis que les complexes de cuivre portant des fonctionnalisations hydrosolubilisantes seront testés en tant que catalyseurs de CuAAC, les métallo-NHC portant des groupements hydrophobes seront quand à eux testés en tant qu'antibactériens.

4. Experimental section



IV.34 saturé

¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ (ppm): 9.46 (s, 4H, CH_{triazole}) 7.98 (d, 4H, CH_{aro phe} $J = 7.1$ Hz) 7.93 (s, 4H, CH_{aro}), 7.53 (t, 4H, CH_{phe-aro}, $J = 7.1$ Hz) 7.41 (t, 2H, CH_{phe-aro}, $J = 7.1$ Hz) 4.21 (s, 4H, CH_{2imi}) 3.23 (hept, 4H, CH(CH₃)₂, $J = 6.8$ Hz) 1.44 (d, 12H, CH(CH₃)₂, $J = 6.8$ Hz) 1.38 (d, 12H, CH(CH₃)₂, $J = 6.8$ Hz); **¹³C NMR (100 MHz, DMSO) :** δ (ppm) : [149.0, 147.3, 137.4, 134.5, 132.4 (C_{qAr})], [129.0, 128.9, 125.3, 116.0 (CH_{aro})], 119.9 (CH_{triazole}), 53.9 (NCH₂CH₂N), 28.6 (CH(CH₃)₂), [24.9, 23.2 (2x(CH(CH₃)₂)). Carbene carbon not detected.



IV.34 insaturé

¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ (ppm): 9.52 (s, 4H, CH_{triazole}) 8.09 (s, 2H, CH_{imi}) 8.01 (s, 4H, CH_{aro}), 7.99 (d, 4H, CH_{aro phe} $J = 7.5$ Hz) 7.63-7.60 (m, 4H, CH_{phe-aro}), 7.56-7.42 (m, 6H, CH_{phe-aro}), 2.60 (hept, 4H, CH(CH₃)₂, $J = 6.7$ Hz) 1.34 (d, 24H, CH(CH₃)₂, $J = 6.7$ Hz); **¹³C NMR (100 MHz, DMSO) :** δ (ppm) : [147.7, 147.4, 138.0, 134.1, 132.3 (C_{qAr})], [130.1, 129.0, 125.3 (CH_{phe})], 124.7 (CH_{imi}), 115.7 (CH_{aro}), 120.0 (CH_{triazole}), 28.8 (CH(CH₃)₂), [24.1, 23.0 (2x(CH(CH₃)₂)). Carbene carbon not detected.

Références bibliographiques

- (a) Lefebvre, J.-F.; Lo, M.; Gisselbrecht, J.-P.; Coulembier, O.; Clément, S.; Richeter, S., Porphyrins Fused to N-Heterocyclic Carbenes (NHCs): Modulation of the Electronic and Catalytic Properties of NHCs by the Central Metal of the Porphyrin. *Chemistry – A European Journal* **2013**, *19*, 15652-15660; (b) Yam, V. W.-W.; Lee, J. K.-W.; Ko, C.-C.; Zhu, N., Photochromic Diarylethene-Containing Ionic Liquids and N-Heterocyclic Carbenes. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 912-913; (c) Neilson, B. M.; Bielawski, C. W., Photoswitchable Metal-Mediated Catalysis: Remotely Tuned Alkene and Alkyne Hydroborations. *Organometallics* **2013**, *32*, 3121-3128; (d) Süßner, M.; Plenio, H., Redox-Switchable Phase Tags for Recycling of Homogeneous Catalysts. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 6885-6888.
- (a) Benhamou, L.; César, V.; Gornitzka, H.; Lugan, N.; Lavigne, G., Imidazol-2-ylidene-4-olate: an anionic N-heterocyclic carbene pre-programmed for further derivatization. *Chem. Commun.* **2009**, 4720-4722; (b) Hashmi, A. S. K.; Lothschütz, C.; Graf, K.; Häffner, T.; Schuster, A.; Rominger, F., A Short Way to Switchable Carbenes. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 1407-1412.

3. Warsink, S.; Drost, R. M.; Lutz, M.; Spek, A. L.; Elsevier, C. J., Modular Synthesis of Bidentate Triazolyl-Functionalized N-Heterocyclic Carbenes and Their Palladium Complexes. *Organometallic* **2010**, *29*, 3109-3116.
4. Chardon, E.; Puleo, G. L.; Dahm, G.; Guichard, G.; Bellemin-Laponnaz, S., Direct functionalisation of group 10 N-heterocyclic carbene complexes for diversity enhancement. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 5864-5866.
5. (a) Teng, Q.; Upmann, D.; Ng Wijaya, S. A. Z.; Huynh, H. V., Bis(functionalized NHC) Palladium(II) Complexes via a Postmodification Approach. *Organometallics* **2014**, *33*, 3373-3384; (b) Huynh, H. V.; Teng, Q., Highly modular access to functionalised metal-carbenes via post-modifications of a single bromoalkyl-substituted NHC-Pd(II) complex. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 4244-4246.
6. Bernhammer, J. C.; Singh, H.; Huynh, H. V., Amine-Functionalized Indazolin-3-ylidene Complexes of Palladium(II) by Postmodification of a Single Precursor. *Organometallics* **2014**, *33*, 4295-4301.
7. Huynh, H. V., communication personnelle.
8. (a) Robilotto, T. J.; Deligonul, N.; Updegraff, J. B.; Gray, T. G., Azido, Triazolyl, and Alkynyl Complexes of Gold(I): Syntheses, Structures, and Ligand Effects. *Inorg. Chem.* **2013**, *52*, 9659-9668; (b) Hackenberg, F.; Müller-Bunz, H.; Smith, R.; Streciwilk, W.; Zhu, X.; Tacke, M., Novel Ruthenium(II) and Gold(I) NHC Complexes: Synthesis, Characterization, and Evaluation of Their Anticancer Properties. *Organometallics* **2013**, *32*, 5551-5560; (c) Liu, W.; Bensdorf, K.; Proetto, M.; Hagenbach, A.; Abram, U.; Gust, R., Synthesis, Characterization, and in Vitro Studies of Bis[1,3-diethyl-4,5-diarylimidazol-2-ylidene]gold(I/III) Complexes. *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 3713-3724.
9. (a) Diez-Gonzalez, S.; Marion, N.; Nolan, S. P., N-Heterocyclic Carbenes in Late Transition Metal Catalysis. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 3612-3676; (b) Schuster, O.; Yang, L.; Raubenheimer, H. G.; Albrecht, M., Beyond Conventional N-Heterocyclic Carbenes: Abnormal, Remote, and Other Classes of NHC Ligands with Reduced Heteroatom Stabilization. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 3445-3478; (c) Nolan, S. P., *N-Heterocyclic Carbenes in Synthesis* Weinheim: 2006; (d) Diez Gonzalès, S., *N-Heterocyclic Carbenes From Laboratory Curiosities to Efficient Synthetic Tools*. RSC: **2011**.
10. (a) Hindi, K. M.; Panzner, M. J.; Tessier, C. A.; Cannon, C. L.; Youngs, W. J., The Medicinal Applications of Imidazolium Carbene-Metal Complexes. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 3859-3884; (b) Teyssot, M.-L.; Jarrousse, A.-S.; Manin, M.; Chevy, A.; Roche, S.; Norre, F.; Beaudoin, C.; Morel, L.; Boyer, D.; Mahiou, R.; Gautier, A., Metal-NHC complexes: a survey of anti-cancer properties. *Dalton Trans.* **2009**, 6894-6902; (c) Gautier, A.; Cisnetti, F., Advances in metal-carbene complexes as potent anti-cancer agents. *Metallomics*. **2012**, *4*, 23-32; (d) Shaughnessy, K. H., Hydrophilic Ligands and Their Application in Aqueous-Phase Metal-Catalyzed Reactions. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 643-710.
11. Kühl, O., *Functionalised N-Heterocyclic Carbenes Complexes*. Chichester: 2010.
12. (a) Gauthier, S.; Weisbach, N.; Bhuvanesh, N.; Gladysz, J. A., "Click" Chemistry in Metal Coordination Spheres: Copper(I)-Catalyzed 3+2 Cycloadditions of Benzyl Azide and Platinum Polyyne Complexes trans-(C6F5)(p-tol(3)P)(2)Pt(C C)(n)H (n=2-6). *Organometallic* **2009**, *28*, 5597-5599; (b) McDonald, A. R.; Dijkstra, H. P.; Suijkerbuijk, B. M. J. M.; van Klink, G. P. M.; van Koten, G., "Click" Immobilization of Organometallic Pincer Catalysts for C-C Coupling Reactions. *Organometallic* **2009**, *28*, 4689-4699; (c) Urankar, D.; Kosmrlj, J., Preparation of diazenecarboxamide-carboplatin conjugates by click chemistry. *Inorg. Chim. Acta.* **2010**, *363*, 3817-3822; (d) Yang, H.; Li, L.; Wan, L.; Zhou, Z.; Yang, S., Synthesis of water soluble PEG-functionalized iridium complex via click chemistry and application for cellular bioimaging. *Inorg. Chem. Commun.* **2010**, *13*, 1387-1390; (e) Das, M. R.; Wang, M.; Szunerits, S.; Gengembre, L.; Boukherroub, R., Clicking ferrocene groups to boron-doped diamond electrodes. *Chem. Commun.* **2009**, 2753-2755; (f) Sun, Y.; Chen, Z.; Puodziukynaite, E.; Jenkins, D. M.; Reynolds, R.; Schanze, K. S., Light Harvesting Arrays of Polypyridine Ruthenium(II) Chromophores Prepared by Reversible Addition-Fragmentation Chain Transfer Polymerization. *Macromolecules*. **2012**, *45*, 2632-2642; (g) Benson, M. C.; Ruther, R. E.; Gerken, J. B.; Rigsby, M. L.; Bishop, L. M.; Tan, Y.; Stahl, S. S.; Hamers, R. J., Modular "Click" Chemistry for Electrochemically and Photoelectrochemically Active Molecular Interfaces to Tin Oxide Surfaces. *ACS Appl. Mater. Interfaces*. **2011**, *3*, 3110-3119; (h) Stengel, I.; Strassert, C. A.; Plummer, E. A.; Chien, C.-H.; De Cola, L.; Bäuerle, P., Postfunctionalization of Luminescent Bipyridine PtII Bisacetylides by Click Chemistry. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2012**, *2012*, 1795--1809.
13. Rasmussen, L. K.; Boren, B. C.; Fokin, V. V., Ruthenium-Catalyzed Cycloaddition of Aryl Azides and Alkynes. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 5337-5339.
14. (a) Gaulier, C.; Hospital, A.; Legeret, B.; Delmas, A. F.; Aucagne, V.; Cisnetti, F.; Gautier, A., A water soluble Cu-I-NHC for CuAAC ligation of unprotected peptides under open air conditions. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 4005-4007; (b) Hospital, A.; Gibard, C.; Gaulier, C.; Nauton, L.; Thery, V.; El-Ghozzi, M.; Avignant, D.; Cisnetti, F.; Gautier, A., Access to functionalised silver(I) and gold(I) N-heterocyclic carbenes by 2+3 dipolar cycloadditions. *Dalton Trans.* **2012**, *41*, 6803-6812.
15. Kaur, H.; Zinn, F. K.; Stevens, E. D.; Nolan, S. P., (NHC)Cu-I (NHC = N-heterocyclic carbene) complexes as efficient catalysts for the reduction of carbonyl compounds. *Organometallic* **2004**, *23*, 1157-1160.

16. Andersen, J.; Madsen, U.; Bjorkling, F.; Liang, X. F., Rapid synthesis of aryl azides from aryl halides under mild conditions. *Synlett*. **2005**, 2209-2213.
17. Pignataro, L.; Papalia, T.; Slawin, A. M. Z.; Goldup, S. M., Unusual Mechanistic Course of Some NHC-Mediated Transesterifications. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1643-1646.
18. Arduengo, A. J.; Krafczyk, R.; Schmutzler, R.; Craig, H. A.; Goerlich, J. R.; Marshall, W. J.; Unverzagt, M., Imidazolylidenes, imidazolynilidenes and imidazolidines. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 14523-14534.
19. (a) Tornøe, C. W.; Christensen, C.; Meldal, M., Peptidotriazoles on solid phase: 1,2,3 -triazoles by regioselective copper(I)-catalyzed 1,3-dipolar cycloadditions of terminal alkynes to azides. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3057-3064; (b) Rostovtsev, V. V.; Green, L. G.; Fokin, V. V.; Sharpless, K. B., A Stepwise Huisgen Cycloaddition Process: Copper(I)-Catalyzed Regioselective "Ligation" of Azides and Terminal Alkynes. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2596-2599.
20. For control experiments, we prepared solutions analogous to those used for functionalization reactions with propargyl alcohol containing imidazolium salts **xa,b** instead of the corresponding copper(I) complexes. After 24 h at 50°C $C < 10\%$ of 1,4-triazole products were observed by ^1H NMR with traces of another compound, possibly the 1,5-regioisomer, and unreacted starting material as the main species.
21. (a) Bock, V. D.; Hiemstra, H.; van Maarseveen, J. H., CuI-Catalyzed Alkyne-Azide "Click" Cycloadditions from a Mechanistic and Synthetic Perspective. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, *2006*, 51-68; (b) Buckley, B. R.; Dann, S. E.; Heaney, H., Experimental Evidence for the Involvement of Dinuclear Alkynylcopper(I) Complexes in Alkyne-Azide Chemistry. *Chemistry – A European Journal* **2010**, *16*, 6278-6284; (c) Díez-González, S.; Correa, A.; Cavallo, L.; Nolan, S. P., (NHC)Copper(I)-Catalyzed [3+2] Cycloaddition of Azides and Mono- or Disubstituted Alkynes. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 7558-7564.
22. Díez-González, S.; Stevens, E. D.; Nolan, S. P., A (NHC)CuCl complex as a latent Click catalyst. *Chem. Commun.* **2008**, 4747-4749.
23. (a) Wang, H. M. J.; Lin, I. J. B., Facile Synthesis of Silver(I)-Carbene Complexes. Useful Carbene Transfer Agents. *Organometallic* **1998**, *17*, 972-975; (b) Rosen, E. L.; Sung, D. H.; Chen, Z.; Lynch, V. M.; Bielawski, C. W., Olefin Metathesis Catalysts Containing Acyclic Diaminocarbenes. *Organometallic* **2009**, *29*, 250-256; (c) Jiménez, M. V.; Fernández-Tornos, J.; Pérez-Torrente, J. J.; Modrego, F. J.; Winterle, S.; Cunchillos, C.; Lahoz, F. J.; Oro, L. A., Iridium(I) Complexes with Hemilabile N-Heterocyclic Carbenes: Efficient and Versatile Transfer Hydrogenation Catalysts. *Organometallic* **2011**, *30*, 5493-5508.
24. Geary, W. J., The use of conductivity measurements in organic solvents for the characterisation of coordination compounds. *Coord. Chem. Rev.* **1971**, *7*, 81-122.
25. Sheldrick, G. *SHELXS-97 Program for Crystal Structure Solution*, University of Gottingen, Gottingen, Germany, 1997.
26. Sheldrick, G. *SHELXL-97 Program for Crystal Structure Refinement* 1997.
27. Betteridge, P. W.; Carruthers, J. R.; Cooper, R. I.; Prout, K.; Watkin, D. J., CRYSTALS version 12: software for guided crystal structure analysis. *J. Appl. Crystallogr.* **2003**, *36*, 1487-1487.
28. Spek, A. L., Single-crystal structure validation with the program *PLATON*. *J. Appl. Crystallogr.* **2003**, *36*, 7-13.
29. Bräse, S.; Gil, C.; Knepper, K.; Zimmermann, V., Organic azides: An exploding diversity of a unique class of compounds. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 5188-5240.
30. Jurkauskas, V.; Sadighi, J. P.; Buchwald, S. L., Conjugate reduction of α,β -unsaturated carbonyl compounds catalyzed by a copper carbene complex. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2417-2420.
31. Díez-González, S.; Scott, N. M.; Nolan, S. P., Cationic Copper(I) Complexes as Efficient Precatalysts for the Hydrosilylation of Carbonyl Compounds. *Organometallic* **2006**, *25*, 2355-2358.
32. Furst, M. R. L.; Cazin, C. S. J., Copper N-heterocyclic carbene (NHC) complexes as carbene transfer reagents. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 6924-6925.
33. Herrmann, W. A.; Köcher, C.; Gooßen, L. J.; Artus, G. R. J., Heterocyclic Carbenes: A High-Yielding Synthesis of Novel, Functionalized N-Heterocyclic Carbenes in Liquid Ammonia. *Chemistry – A European Journal* **1996**, *2*, 1627-1636.
34. Gardiner, M. G.; Herrmann, W. A.; Reisinger, C.-P.; Schwarz, J.; Spiegler, M., Dicationic chelating N-heterocyclic carbene complexes of palladium: new catalysts for the copolymerisation of C_2H_4 and CO. *J. Organomet. Chem.* **1999**, *572*, 239-247.
35. Furstner, A.; Alcarazo, M.; César, V.; Lehmann, C. W., Convenient, scalable and flexible method for the preparation of imidazolium salts with previously inaccessible substitution patterns. *Chem. Commun.* **2006**, 2176-2178.
36. (a) Oehninger, L.; Rubbiani, R.; Ott, I., N-Heterocyclic carbene metal complexes in medicinal chemistry. *Dalton Trans.* **2013**, *42*, 3269-3284; (b) Liu, W.; Gust, R., Metal N-heterocyclic carbene complexes as potential antitumor metallodrugs. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 755-773; (c) Cisnetti, F.; Gautier, A., Metal/N-Heterocyclic Carbene Complexes: Opportunities for the Development of Anticancer Metallodrugs. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 11976-11978.

37. (a) Hongfa, C.; Su, H.-L.; Bazzi, H. S.; Bergbreiter, D. E., Polyisobutylene-Anchored N-Heterocyclic Carbene Ligands. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 665-667; (b) Gu, S.; Xu, H.; Zhang, N.; Chen, W., Triazole-Functionalized N-Heterocyclic Carbene Complexes of Palladium and Platinum and Efficient Aqueous Suzuki-Miyaura Coupling Reaction. *Chem. Asian. J.* **2010**, *5*, 1677-1686; (c) He, Y.; Cai, C., A simple procedure for the polymer-supported N-heterocyclic carbene-rhodium complex via click chemistry: a recyclable catalyst for the addition of arylboronic acids to aldehydes. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 12319-12321.
38. (a) Chardon, E.; Puleo Gian, L.; Dahm, G.; Fournel, S.; Guichard, G.; Bellemin-Laponnaz, S., Easy Derivatisation of Group 10 N-Heterocyclic Carbene Complexes and In Vitro Evaluation of an Anticancer Oestradiol Conjugate. *ChemPlusChem* **2012**, *77*, 1028-1038; (b) Yam, V. W.-W.; Lee, J. K.-W.; Ko, C.-C.; Zhu, N., Photochromic Diarylethene-Containing Ionic Liquids and N-Heterocyclic Carbenes. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 912-913; (c) Gibard, C.; Avignat, D.; Cisnetti, F.; Gautier, A., CuAAC Functionalization of Azide-Tagged Copper(I)-NHCs Acting as Catalyst and Substrate. *Organometallic* **2012**, *31*, 7902-7908; (d) Benhamou, L.; Vujkovic, N.; César, V.; Gornitzka, H.; Lugan, N.; Lavigne, G., Facile Derivatization of a "Chemo-active" NHC Incorporating an Enolate Backbone and Relevant Tuning of Its Electronic Properties. *Organometallic* **2010**, *29*, 2616-2630.
39. (a) Barz, M.; Herdtweck, E.; Thiel, W. R., Transition Metal Complexes with Organoazide Ligands: Synthesis, Structural Chemistry, and Reactivity. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2262-2265; (b) Urankar, D.; Košmrlj, J., Concise and Diversity-Oriented Synthesis of Ligand Arm-Functionalized Azoamides. *J. Comb. Chem.* **2008**, *10*, 981-985; (c) Brotherton, W. S.; Michaels, H. A.; Simmons, J. T.; Clark, R. J.; Dalal, N. S.; Zhu, L., Apparent Copper(II)-Accelerated Azide-Alkyne Cycloaddition. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4954-4957; (d) Ingale, S. A.; Seela, F., Stepwise Click Functionalization of DNA through a Bifunctional Azide with a Chelating and a Nonchelating Azido Group. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 3394-3399; (e) Uttamapinant, C.; Tangpeerachaikul, A.; Grecian, S.; Clarke, S.; Singh, U.; Slade, P.; Gee, K. R.; Ting, A. Y., Fast, Cell-Compatible Click Chemistry with Copper-Chelating Azides for Biomolecular Labeling. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *78*, 3394-3399.
40. (a) Zou, T.; Lum, C. T.; Chui, S. S.-Y.; Che, C.-M., Gold(III) Complexes Containing N-Heterocyclic Carbene Ligands: Thiol "Switch-on" Fluorescent Probes and Anti-Cancer Agents. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 2930-2933; (b) Lemke, J.; Pinto, A.; Niehoff, P.; Vasylyeva, V.; Metzler-Nolte, N., Synthesis, structural characterisation and anti-proliferative activity of NHC gold amino acid and peptide conjugates. *Dalton Trans.* **2009**, 7063-7070; (c) Rubbiani, R.; Schuh, E.; Meyer, A.; Lemke, J.; Wimberg, J.; Metzler-Nolte, N.; Meyer, F.; Mohr, F.; Ott, I., TrxR inhibition and antiproliferative activities of structurally diverse gold N-heterocyclic carbene complexes. *MedChemComm* **2013**, *4*, 942-948; (d) Rubbiani, R.; Can, S.; Kitanovic, I.; Alborzinia, H.; Stefanopoulou, M.; Kokoschka, M.; Mönchgesang, S.; Sheldrick, W. S.; Wölfl, S.; Ott, I., Comparative in Vitro Evaluation of N-Heterocyclic Carbene Gold(I) Complexes of the Benzimidazolylidene Type. *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 8646-8657; (e) Hickey, J. L.; Ruhayel, R. A.; Barnard, P. J.; Baker, M. V.; Berners-Price, S. J.; Filipovska, A., Mitochondria-Targeted Chemotherapeutics: The Rational Design of Gold(I) N-Heterocyclic Carbene Complexes That Are Selectively Toxic to Cancer Cells and Target Protein Selenols in Preference to Thiols. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 12570-12571.
41. (a) Eloy, L.; Jarrousse, A.-S.; Teyssot, M.-L.; Gautier, A.; Morel, L.; Jolival, C.; Cresteil, T.; Roland, S., Anticancer Activity of Silver-N-Heterocyclic Carbene Complexes: Caspase-Independent Induction of Apoptosis via Mitochondrial Apoptosis-Inducing Factor (AIF). *ChemMedChem* **2012**, *7*, 805-814; (b) Teyssot, M.-L.; Jarrousse, A.-S.; Chevy, A.; De Haze, A.; Beaudoin, C.; Manin, M.; Nolan, S.; Díez-González, S.; Morel, L.; Gautier, A., Toxicity of Copper(I)-NHC Complexes Against Human Tumor Cells: Induction of Cell Cycle Arrest, Apoptosis, and DNA Cleavage. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 314-318.
42. Makino, T.; Masu, H.; Katagiri, K.; Yamasaki, R.; Azumaya, I.; Saito, S., Synthesis, Structure, and Solvent-Induced Spontaneous Homochiral Assembly of Bidentate Bis(N,N'-diaryl-N-heterocyclic carbene)-Palladium Complexes. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2008**, *2008*, 4861-4865.
43. Tzur, E.; Ben-Asuly, A.; Diesendruck, C. E.; Goldberg, I.; Lemcoff, N. G., Homodinuclear Ruthenium Catalysts for Dimer Ring-Closing Metathesis. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 6422-6425.
44. Ibrahim, H.; Gibard, C.; Hospital, A.; Gaulier, C.; Hewitt, N.; Gautier, A.; Cisnetti, F., Simple and scalable iodination of 2,6-dialkylanilines: useful building blocks for synthesis. *Protocol Exchange* **2012**.
45. Brown, H. C., *Organic Synthesis via borane*. Aldrich Chemical Co., Milwaukee: 1997.
46. Gibard, C.; Ibrahim, H.; Gautier, A.; Cisnetti, F., Simplified Preparation of Copper(I) NHCs Using Aqueous Ammonia. *Organometallic* **2013**, *32*, 4279-4283.
47. Rowan, A. S.; Nicely, N. I.; Cochrane, N.; Wlassoff, W. A.; Claiborne, A.; Hamilton, C. J., Nucleoside triphosphate mimicry: a sugar triazolyl nucleoside as an ATP-competitive inhibitor of B. anthracis pantothene kinase. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 4029-4036.
48. (a) Eaton, D. F., Reference materials for fluorescence measurement. *Pure Appl. Chem.* **1988**, *60*, 1107-1114; (b) Brouwer, A. M., Standards for photoluminescence quantum yield measurements in solution (IUPAC Technical Report). *Pure Appl. Chem.* **2011**, *83*, 2213-2228; (c) Key, J. A.; Koh, S.; Timerghazin, Q. K.; Brown,

- A.; Cairo, C. W., Photophysical characterization of triazole-substituted coumarin fluorophores. *Dyes Pigm.* **2009**, *82*, 196-203.
49. Chtchigrovsky, M.; Primo, A.; Gonzalez, P.; Molvinger, K.; Robitzer, M.; Quignard, F.; Taran, F., Functionalized Chitosan as a Green, Recyclable, Biopolymer-Supported Catalyst for the [3+2] Huisgen Cycloaddition. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 5916-5920.
50. (a) Teyssot, M.-L.; Chevry, A.; Traïkia, M.; El-Ghozzi, M.; Avignant, D.; Gautier, A., Improved Copper(I)-NHC Catalytic Efficiency on Huisgen Reaction by Addition of Aromatic Nitrogen Donors. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 6322-6326; (b) Teyssot, M.-L.; Nauton, L.; Canet, J.-L.; Cisnetti, F.; Chevry, A.; Gautier, A., Aromatic Nitrogen Donors for Efficient Copper(I)-NHC CuAAC under Reductant-Free Conditions. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 3507-3515; (c) Gaulier, C.; Hospital, A.; Legeret, B.; Delmas, A. F.; Aucagne, V.; Cisnetti, F.; Gautier, A., A water soluble CuI-NHC for CuAAC ligation of unprotected peptides under open air conditions. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 4005-4007; (d) Ibrahim, H.; Guillot, R.; Cisnetti, F.; Gautier, A., [$\{\text{Cu}(\text{IPr})\}_2(\mu\text{-OH})\text{[BF}_4\text{]}$]: synthesis and halide-free CuAAC catalysis. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 7154-7156.
51. Díez-González, S.; Nolan, S. P., Stereoelectronic parameters associated with N-heterocyclic carbene (NHC) ligands: A quest for understanding. *Coord. Chem. Rev.* **2007**, *251*, 874-883.
52. (a) Nishioka, T.; Shibata, T.; Kinoshita, I., Sugar-Incorporated N-Heterocyclic Carbene Complexes. *Organometallics* **2007**, *26*, 1126-1128; (b) Shibata, T.; Hashimoto, H.; Kinoshita, I.; Yano, S.; Nishioka, T., Unprecedented diastereoselective generation of chiral-at-metal, half sandwich Ir(iii) and Rh(iii) complexes via anomeric isomerism on "sugar-coated" N-heterocyclic carbene ligands. *Dalton Trans.* **2011**, *40*, 4826-4829; (c) Shibata, T.; Ito, S.; Doe, M.; Tanaka, R.; Hashimoto, H.; Kinoshita, I.; Yano, S.; Nishioka, T., Dynamic behaviour attributed to chiral carbohydrate substituents of N-heterocyclic carbene ligands in square planar nickel complexes. *Dalton Trans.* **2011**, *40*, 6778-6784; (d) Imanaka, Y.; Hashimoto, H.; Kinoshita, I.; Nishioka, T., Incorporation of a Sugar Unit into a C–C–N Pincer Pd Complex Using Click Chemistry and Its Dynamic Behavior in Solution and Catalytic Ability toward the Suzuki–Miyaura Coupling in Water. *Chem. Lett.* **2014**, *43*, 687-689.

Chapitre V. De la catalyse aux propriétés biologiques des métal-NHC fonctionnalisés

Les différentes stratégies de fonctionnalisations décrites jusqu'ici nous permettent d'introduire, par cycloaddition, des groupements de nature variées en vue de la synthèse de métallo-NHC d'argent(I), d'or(I) ou encore de cuivre(I). Comme nous l'avons vu dans les chapitres précédents, les différentes variantes des stratégies de fonctionnalisation basées sur les cycloadditions azoture-alcyne ont permis d'accéder à une grande diversité de métallo-NHC fonctionnalisés à partir de précurseurs portant des groupements azoture. Si les alcynes tels que l'alcool propargylique ou l'acétylènedicarboxylate de diméthyle avaient été choisis dans le but principal de mettre au point nos conditions réactionnelles de pré-, post- et post-auto-fonctionnalisation, d'autres substrats avaient, quant à eux, été sélectionnés en vue d'applications potentielles bien précises. Tandis que des dérivés de choline avaient été introduits pour leurs propriétés solubilisantes, au contraire, d'autres alcynes portant des chaînes alkyles ou aryles avaient été choisis pour leurs propriétés lipophiles.

Ce dernier chapitre traitera de diverses applications de ces métallo-NHC que nous avons commencées à explorer. Dans une première partie, les propriétés en catalyse CuAAC des Cu-NHC portant des fonctionnalisations hydrosolubilisantes seront étudiées. Dans une deuxième partie, les complexes fonctionnalisés avec des pendants hydrophobes seront testés en tant qu'antibactériens, et, plus particulièrement, il s'agira de comparer leurs propriétés antibiofilm et bactéricides. Pour finir, une dernière partie exposera les travaux ayant été réalisés sur l'inclusion des précurseurs sels d'imidazolium, et de leurs Ag-NHC correspondants, dans la cavité d' α -cyclodextrines natives (α CD_{OH}).

1. Catalyseurs hydrosolubles pour la CuAAC

a. Complexes Cu-NHC obtenus par la méthode d'auto-fonctionnalisation

A la suite des expériences d'auto-fonctionnalisation présentées dans le Chapitre IV, nous avons obtenu les complexes **V.1** et **V.2**.

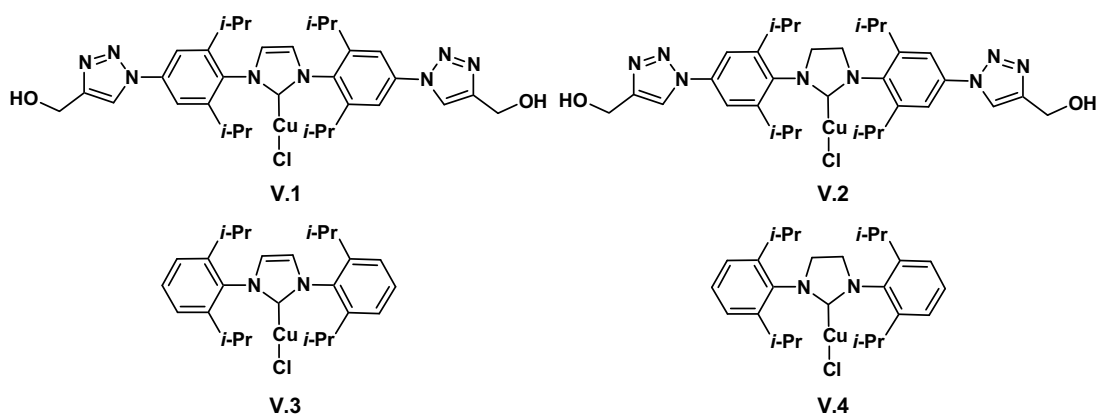
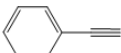
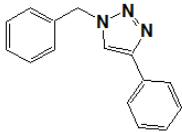
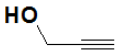
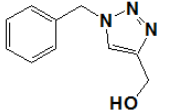
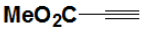
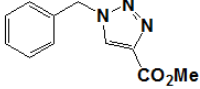
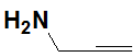
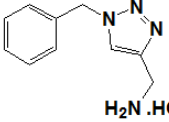



Figure V. 1: Complexes Cu-NHC obtenues

Nous avons pu voir dans la partie I.3.V.i, que les catalyseurs de type $[\text{Cu}((\text{S})\text{IPr})\text{Cl}]$ peuvent être latents (s'ils ne sont pas fonctionnalisés¹) ou non (s'ils sont fonctionnalisés par des groupements hydrosolubilisants²).

Ces complexes de cuivre(I) hétéroleptiques, de structures relativement simples, portant des fonctions alcools solubilisantes, ont été engagés dans des réactions de CuAAC, en présence de différents substrats en vue de comparer leurs efficacité catalytique en milieu alcoolique/aqueux avec leurs complexes homologues de références **V.3** et **V.4**. Les résultats obtenus sont présentés dans le Tableau V.1.

Tableau V. 1 : Résultats de d'expériences de CuAAC avec un complexe Cu-NHC obtenue par auto-fonctionnalisation.

Entrée	Alcyne	Produit	Catalyseur	Temps	% Rendements (ref)
1			V.1	2 h	80* (71)*
2			V.2	12h	56 (56)
			V.1	12h	73 (25)
			V.2	12h	62 (40)
3			V.1	4 h	77 (52)
			V.2	24 h	66 (63)
4			V.1	24 h	50 (60)
			V.2	24h	50 (57)

V.1 (ref : V.3) ; V.2 (ref : V.4) ; * : en suspension aqueuse; CuAAC réalisés à 0.5M dans ^tBuOH/H₂O (1/1) ; Partenaire azoture : azoture de benzyle ; [Alcyne] = [Azoture] = 2 mmol ; charge catalytique = 0.5 mol-% ; réactions réalisées à 60°C

En examinant ces résultats, on remarque que les complexes Cu-NHC portant des noyaux imidazol-2-ylidène V.1 et V.3 conduisent globalement à de meilleurs rendements que leurs homologues saturés V.2 et V.4. Le substrat que nous avons choisi comme référence, l'azoture de benzyle, est peu soluble dans le milieu réactionnel, et, lorsque le partenaire alcyne n'est pas soluble non plus, les catalyseurs fonctionnalisés V.1 et V.2 ne conduisent pas à un meilleur rendement que les complexes parents non-fonctionnalisés (entrée 1, réaction en suspension aqueuse « on-water » comme celles décrites par l'équipe de Nolan³). Dans le cas du propiolate de méthyle (entrée 3), alcyne de solubilité intermédiaire, les résultats des différentes réactions de CuAAC montrent une amélioration modérée du rendement pour les des catalyseurs hydrosolubles comparés aux catalyseurs parents. Dans le cas de l'alcool propargylique, substrat complètement dissous dans le milieu, les expériences avec les Cu-NHC auto-clickés V.1 et V.2 conduisent à de meilleurs rendements que celles réalisées avec les complexes non-fonctionnalisés V.3 et V.4. Le résultat le plus probant a été observé dans le cas de la réaction avec l'alcool propargylique catalysée par V.1 puisque, dans ce cas, le rendement passe de seulement 25% lorsque la réaction est catalysée par V.3 à 73% pour V.1. Enfin, les résultats obtenus lors des réactions de CuAAC en présence de l'amine

propargylique ne montrent pas de tendances particulières malgré la bonne solubilité de ce substrat dans le milieu réactionnel. Ce substrat aminé étant un ligand potentiel pour les complexes métallique, la formation de complexes inactifs ou plus oxydables, pourraient gêner le bon déroulement de CuAAC dans ce cas.

En remplaçant l'azoture de benzyle par un substrat plus hydrosoluble, et en travaillant en présence d'alcynes également hydrosolubles, des résultats plus concluants quant à l'importance du paramètre *hydrosolubilité du catalyseur* pourraient confirmer les conclusions de cette étude préliminaire. En effet, le gain de solubilité apporté par l'introduction de fonctions alcool semble insuffisant pour conférer à ces nouveaux catalyseurs bénéfiques pour leur utilisation en synthèse. Nous avons donc décidé de tester des catalyseurs fonctionnalisés avec des groupements chargés, étant *a priori* bien plus hydrosoluble.

b. Complexes Cu-NHC obtenus par la méthode de pré-fonctionnalisation

Des travaux antérieurs réalisés par l'équipe avaient décrit la synthèse et l'application en catalyse de CuAAC d'un complexe Cu-NHC hydrosoluble, dérivé de [Cu(SIMes)I] (**V.5**, Figure V.2) pour la conjugaison de peptides.⁴ [Cu(SIMes)I] lui-même n'est pas un composé connu. Sans fonctionnalisation, des expériences réalisées au laboratoire montrent que les essais de synthèse de ce complexe conduisent à un mélange d'espèces homoleptique et hétéroleptique, où le premier est majoritaire. **V.5** a été obtenu par la méthode de pré-fonctionnalisation et porte des groupements ammonium quaternaire dérivés de la choline.

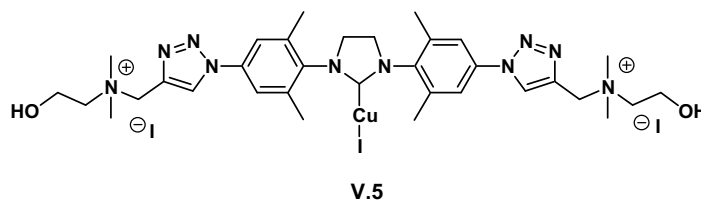


Figure V. 2: Cu-NHC hydrosoluble pour la CuAAC en milieu aqueux tamponné

L'équipe avait alors pu montrer, que **V.5** était non seulement assez soluble pour réaliser des réactions CuAAC dans des milieux aqueux avec des tampons non coordinants⁵ tels que MES ou HEPES (voir Tableau V.2), mais aussi que ce complexe était suffisamment

stable vis-à-vis de l'oxydation pour effectuer cette catalyse en milieu aérobie, sans précautions particulières.

Une tyrosine modifiée par l'introduction d'une fonction azoture (**V.6**) a été choisie comme substrat de référence et a été engagée en réaction de CuAAC avec différents composés portant des fonctions alcynes (Figure V.3).

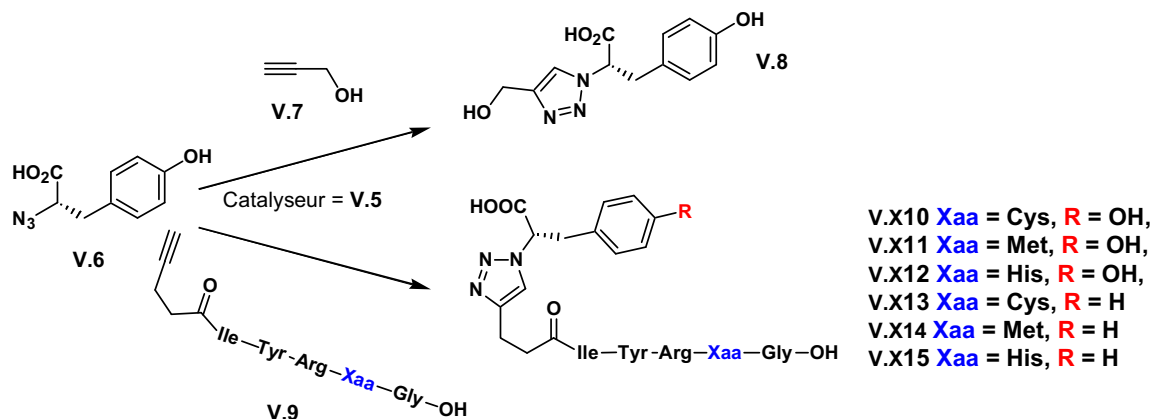


Figure V. 3 : CuAAC avec des substrats peptidiques et/ou de type azidoacide catalysée par V.5

Dans un premier exemple, une réaction modèle a été mise en œuvre avec l'azidotyrosine **V.6** et l'alcool propargylique **V.7** (2 équivalents) pour donner **V.8**. Pour commencer la réaction a été réalisée dans différents milieux (Tableau V.2).

Tableau V. 2 : étude de l'influence des tampon sur la CuAAC

Entrée	Tampon ^[a]	pH	Taux d'avancement ^[b]
1	Aucun ^[c]	N.D. ^[d]	95%
2	Carbonate	10,2	0 %
3	TEABC [‡]	8,8	45 %
4	Borate	7,9	10 %
5	HEPES [‡]	7,6	100 %
6	TRIS.maleate [‡]	7,6	0 %
7	TRIS.HCl [‡]	7,4	0 %
8	Phosphate	7,4	0 %
9	MES [‡]	6,2	100 %
10	Acetate	4,7	0 %

^[a]: [tampon] = 0,2 M; [V.6] = 24 mM; [V.7] = 48 mM; [V.5] = 0,48 mM; temps de réaction: 16 h; réactions réalisées en présence d'air; ^[b]: par RMN ¹H. ^[c]: avec le sels de sodium de V.6. ^[d]: Non déterminé

D'après ces résultats, les tampons HEPES et MES (entrées 5 et 9) permettent d'accéder au produit **V. 8** avec des conversions de 100% et ont donc été sélectionnés pour la suite de l'étude. On remarque également que la réaction peut être réalisée dans l'eau pure (entrée 1) à condition de travailler avec le sel de sodium de **V. 6**. Une fois un tampon adéquat

sélectionné, l'étude de l'influence de l'ajout, soit de co-solvants, soit de sels ont été examinés (Tableau V.3).

Tableau V. 3 : étude de l'influence de co-solvants

Entrée	Additifs ^[a]	Taux d'avancement ^[b]
1	MeOH (25% v/v)	100 %
2	DMSO (25% v/v)	100 %
3	NMP [‡] (25% v/v)	100 %
4	HFIP [‡] (25% v/v)	100 %
5	NaCl (0,1 M)	80 %
6	MeCN (25% v/v)	50 %

[a]: dans HEPES 0,2 M pH 7.6; [V.6] = 24 mM; [V.7] = 48 mM; [V.5] = 0,48 mM; temps de réaction: 16 h; réactions réalisés en présence d'air; [b]: par RMN ¹H.

Des taux d'avancement de 100% ont également été observées par RMN lors de l'ajout de méthanol, DMSO, NMP, ou encore d'1,1,1,3,3,3-hexafluoroisopropanol (HFIP, entrée 1, 2, 3 et 4, Tableau V.3). L'ajout de ces co-solvants est donc tout à fait compatible avec la cycloaddition de V.6 et V.7 catalysée par V.5. Alors que l'ajout d'ions chlorures inhibe légèrement la réaction (80%, entrée 5), la présence d'acétonitrile (entrée 6) ne permet pas de dépasser les 50% d'avancement. L'équipe de Finn avait déjà rapporté l'effet inhibiteur de ce dernier solvant coordinant du à son caractère π -accepteur, ce qui en fait un bon ligand pour le cuivre(I).⁶

Par la suite, l'équipe a cherché l'effet inhibiteur potentiel de l'ajout d'acides aminés lors de la catalyse. Ils ont pu observer que lorsque les acides aminés n'étaient pas *N*-acétylés ils inhibaient effectivement la réaction (entrées 1, 2 et 3,) probablement par la formation d'un chélate *N,O* stable car à 5 chainons avec l'amine et le carboxylate. Enfin, un effet marqué de la protonation des chaines latérales imidazoles de l'histidine a pu être mis en évidence. L'imidazole étant également potentiellement complexant vis-à-vis du cuivre, si la catalyse est réalisée à un pH légèrement acide (pKa de la chaîne latérale ~7) et en présence de 5 mol-% de V.5, un taux d'avancement de 100% est à nouveau observé.

Tableau V. 4 : inhibition des acides aminés *N*-acétylés ou non

Entrée	L-acide aminé ^[a]	V.5 ^[b]	Tampon (pH) ^[c]	Taux d'avancement ^[d]
1	Alanine	2	HEPES (7,6)	0
2	Cystéine	2	HEPES (7,6)	0
3	Glutathione	2	HEPES (7,6)	0
4	<i>N</i> -acétyl alanine	2	HEPES (7,6)	100 %
5	<i>N</i> -acétyl cystéine	2	HEPES (7,6)	100 %
6	<i>N</i> -acétyl méthionine	2	HEPES (7,6)	100 %
7	<i>N</i> -acétyl histidine	2	HEPES (7,6)	~ 5 %
8	<i>N</i> -acétyl histidine	2	MES (6,2)	40 %
9	<i>N</i> -acétyl histidine	2	MES (5,7)	70 %
10	<i>N</i> -acétyl histidine	5	MES (6,2)	100 %

^[a]: 20 mol-%; ^[b]: V.5 à 2 ou 5 mol-%; ^[c]: [tampon] = 0,2 M; [V.6] = 24 mM; [V.7] = 48 mM; temps de réaction: 16 h; réactions réalisées en présence d'air. ^[d]: par RMN ¹H

Les réactions de CuAAC entre V.6 et les différents alcynes représentés par V.9 ont été réalisées en présence de 40 mol-% ou de 100 mol-% de catalyseur V.5. Il peut paraître choquant de considérer un protocole avec des taux aussi élevés en catalyseur. Cependant l'accès aux substrats de type peptide repose typiquement sur la synthèse peptidique en phase solide, technique efficace sur petite échelle, mais onéreuse (résine non-réutilisable, large excès de réactifs).⁷ De ce fait, ces molécules peuvent être considérées comme plus précieuses que le catalyseur, dont la synthèse est rapportée sur plusieurs grammes.

Pour comparaison, dans les conditions décrites par l'équipe de Finn en 2008 et 2009, les auteurs décrivent des réactions de bioconjugaison (ARN, protéines) en présence non seulement de 80 à 200 mol-% en cuivre mais aussi de 5 équivalents de ligands et de 25 équivalents d'ascorbate de sodium (par rapport au cuivre), et ceci sous atmosphère inerte.⁸ Les réactions de bioconjugaison ont été réalisées avec de l'ARN modifié par un alcyne (c = 10 µM) et une azido-coumarine (c = 50µM) dans un tampon phosphate pH = 7. Dans les conditions décrites par notre équipe, les peptides modifiés avec un alcyne étaient à 1 mM et l'azido-tyrosine à 5,7 mM dans un tampon HEPES pH = 7,6 en présence de HFIP et en conditions aérobiques. Nos conditions plus concentrées sont mieux adaptées à la synthèse préparative de bioconjugués, à une échelle compatible, par exemple avec la modification de peptides synthétisés sur support solide, alors que celles de Finn sont adaptées pour la haute dilution. Remarquons cependant que dans les conditions développées par l'équipe, le catalyseur (à 1 mM) n'est pas totalement dissous.

Pour s'assurer que le complexe Cu-NHC hydrosoluble V.5 ne s'oxydait pas, ne serait-ce que partiellement, une séquence répétitive *N*-terminale de la protéine prion humain V.16,

connue pour chélater fortement le cuivre(II), a été engagé en réaction en présence de **V. 6**. Aucune trace de dégradation n'a alors été observée par HPLC, et le produit **V.17** se forme quantitativement toujours selon les chromatogrammes HPLC.

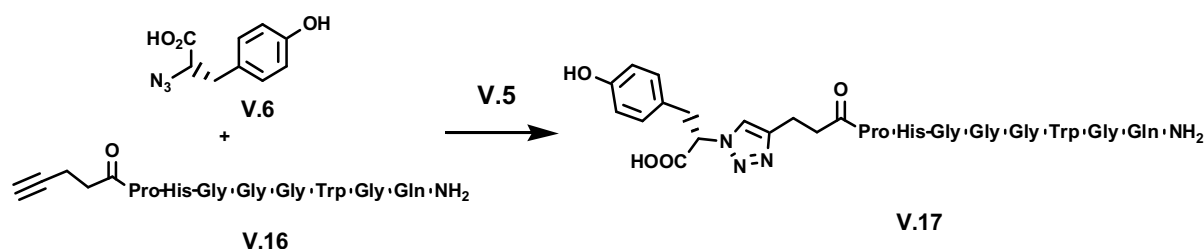


Figure V. 4 : CuAAC d'une séquence répétitive N-terminale du prion humain avec l'azidotyrosine

Nouveaux travaux

Ces premiers résultats étant très encourageants, nous nous sommes demandé si nous pouvions accéder à un catalyseur encore plus soluble dans de tels milieux, tout en conservant les mêmes propriétés hautement stabilisantes du cuivre(I). Pour ce fait, nous avons pensé que plusieurs paramètres pouvaient être intéressants à faire varier (Figure V.5)

- La nature de l'halogène, ligand du cuivre et contre-ion.
- La nature des chaînes portées par l'ammonium quaternaire.
- La symétrie de la fonctionnalisation du complexe.

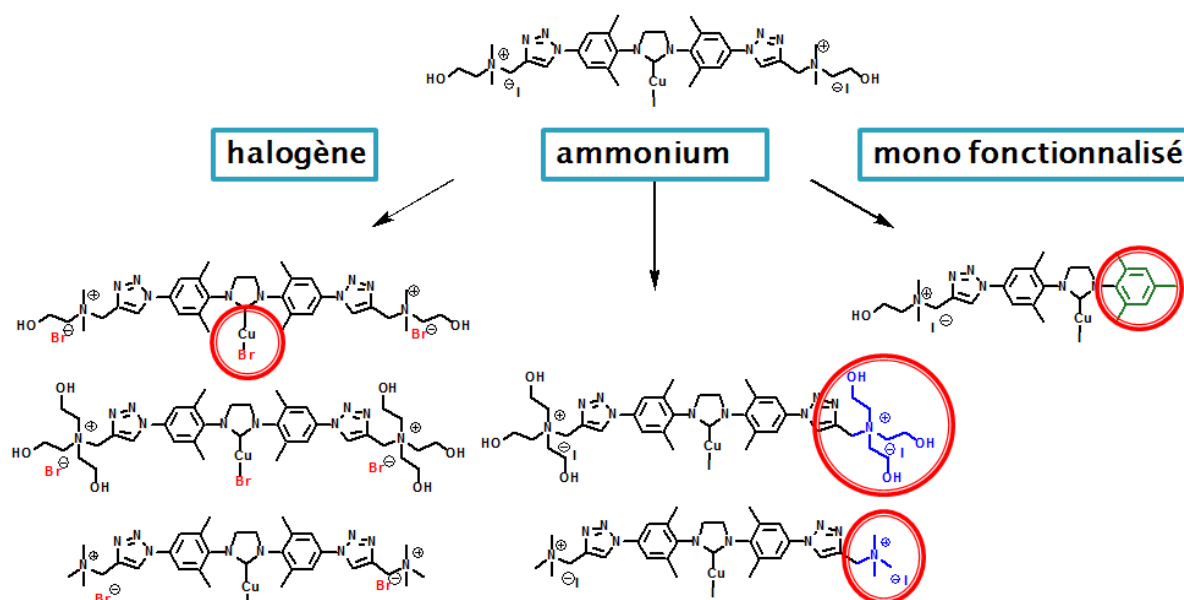


Figure V. 5 : stratégies envisagées pour la synthèse de complexes plus hydrosolubles

Si le choix de l'iodure avait été dicté par un compromis entre la stabilité et la solubilité du complexe Cu-NHC résultant, nous nous sommes demandé si le composé homologue chloré était accessible. Les travaux préliminaires réalisés par l'équipe avaient montré que le complexe semblait s'oxyder trop facilement lors de son isolement. Nous nous sommes donc demandé si d'autres moyens de purification ne pourraient pas nous permettre, d'une part, d'accéder à ce nouveau complexe et, d'autre part, si ce complexe pouvait être suffisamment stable pour être considéré comme catalyseur. En effet, pour ce type d'application, que ce soit durant les synthèses des complexes ou durant les réactions de CuAAC, nous voulions éviter de travailler en milieu strictement anoxique (boîte à gants, par exemple).

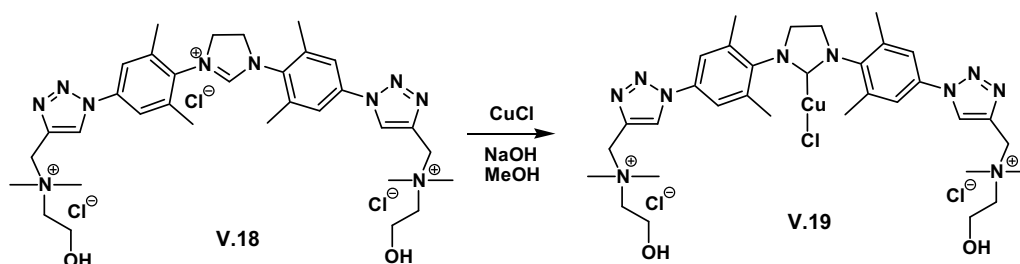


Figure V. 6 : Tentative de synthèse de **V.19**

V.5 avait été isolé sans difficulté par filtration, mais, lorsque nous avons appliqué cette même procédure à **V.19**, ce composé s'est oxydé sur le fritté. Nous nous sommes d'abord demandé si du cuivre(I) n'ayant pas réagi lors de la réaction de métallation était responsable de l'oxydation de **V.19** lors de sa filtration. Après ajout de cuivre métallique au milieu réactionnel (pour favoriser la médiamutation selon $\text{Cu}^{\text{II}} + \text{Cu}^0 \rightarrow 2 \text{Cu}^{\text{I}}$), nous avons alors tenté d'accéder au produit par étapes de centrifugation/rinçage au méthanol. Chacune de nos tentatives s'est soldée par l'obtention d'une poudre verdâtre. Nous en avons conclu que ce complexe n'était pas suffisamment stable à l'air. En effet des analyses du brut réactionnel nous ont permis d'observer un jeu de signaux RMN compatible avec **V.19**, mais la trop faible stabilité de ce dernier vis-à-vis de l'oxydation l'a rendu rapidement inintéressant pour les applications auxquels nous le destinions. Pourtant, lors de la métallation de **V.18** dans le méthanol, nous avons pu appréhender la bonne solubilité du complexe **V.19** formé dans ce milieu. Contrairement au complexe iodé **V.5** qui précipitait à température ambiante, nous avons, cette fois ci, dû refroidir le méthanol dans un bain d'eau glacé pour que **V.19** précipite.

Nous nous sommes alors tournés vers l'ion bromure. En effet, cet halogénure intermédiaire entre l'iodure et le chlorure pourrait être le meilleur compromis entre la résistance à l'oxydation des composés iodés et la bonne solubilité des composés chlorés. Comme pour la synthèse du précurseur de **V.5** nous avons alors réalisé un échange des contre-

ions chlorures de **V.18** pour des contre-ions bromure et avons pu accéder à **V.21** par simple filtration. Après métallation à l'aide de bromure de cuivre(I) dans le méthanol, nous avons pu accéder au complexe **V.22** par filtration et sous forme d'une poudre légèrement verte. L'étude RMN du proton de **V.22** nous a indiqué la présence de deux produits (**V.21** et **V.22**) et la largeur des signaux observés nous a clairement suggéré la présence de cuivre(II). En réalisant la réaction à reflux et en défaut de CuBr, nous avons pu obtenir le produit sans trace d'oxydation du cuivre(I).

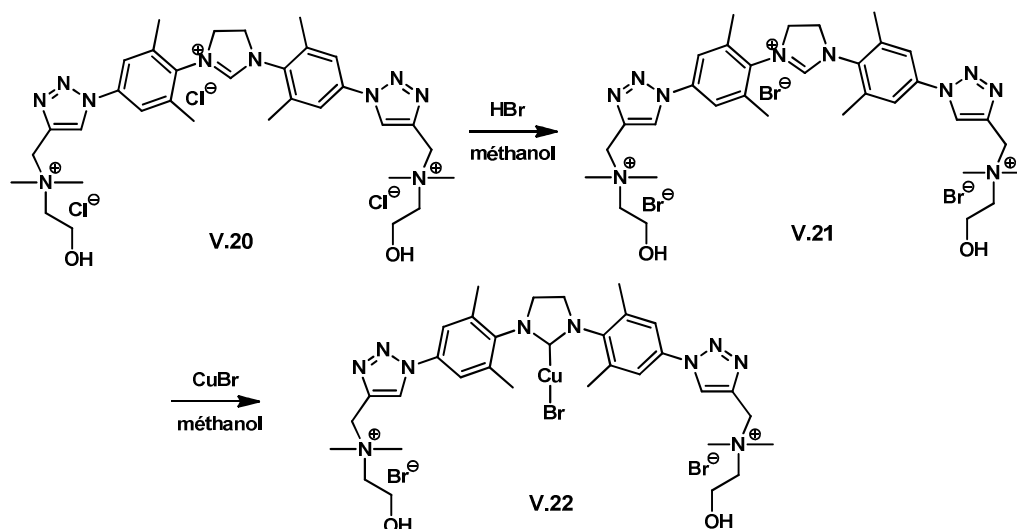


Figure V. 7 : synthèse de V.22

Le dérivés de la choline qui avaient été choisis pour les complexes présentés jusque là, sont des sels d'ammonium portant une chaîne hydroxyéthyle et deux méthyles. Nous nous sommes par la suite intéressé à modifier ces chaînes pour tenter de moduler la solubilité des complexes dérivés. Pour cela, deux autres dérivés cationiques **V.23** et **V.24** ont été synthétisés (Figure V.8).⁹

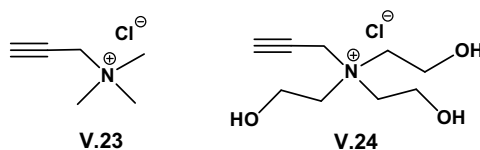


Figure V. 8 : Alcynes cationiques utilisés

V.23 et **V.24** ont été obtenus après réaction du chlorure de propargyle avec l'amine tertiaire correspondante (triméthylamine et triéthanolamine, respectivement).

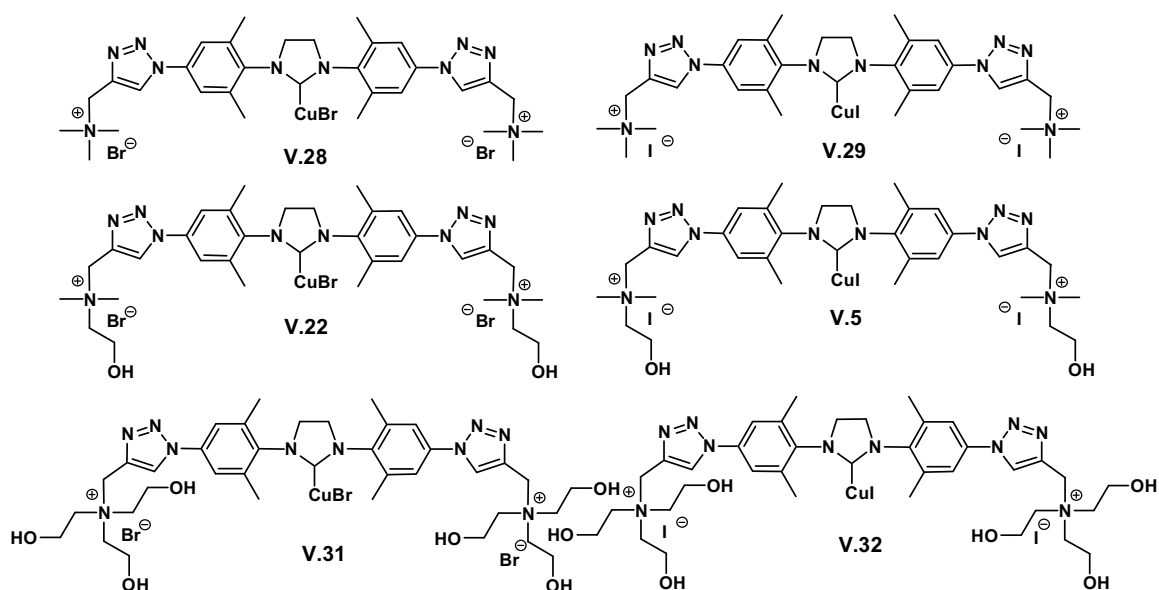


Figure V. 10 : nouveaux complexes testés en catalyse

Par la suite, nous avons voulu synthétiser les complexes Cu-NHC non symétriques, fonctionnalisés avec seulement un pendant ammonium. Pour cela, nous avons entrepris la synthèse des composés non symétriques décrite dans la partie IV.3. Si **V.33** et **V.34** ont été obtenus avec succès, leurs métallations, dans les conditions classiques, ont conduit à un mélange quasiment équimolaire des produits homoleptiques (**V.37** et **V.38**) et hétéroleptiques (**V.35** et **V.36**, Figure V.11).

Si l'optimisation des conditions de métallation pourrait peut-être nous permettre d'accéder aux deux nouveaux complexes **V.35** et **V.36** nous avons, pour le moment, abandonné la synthèse de ces deux complexes non symétriques.

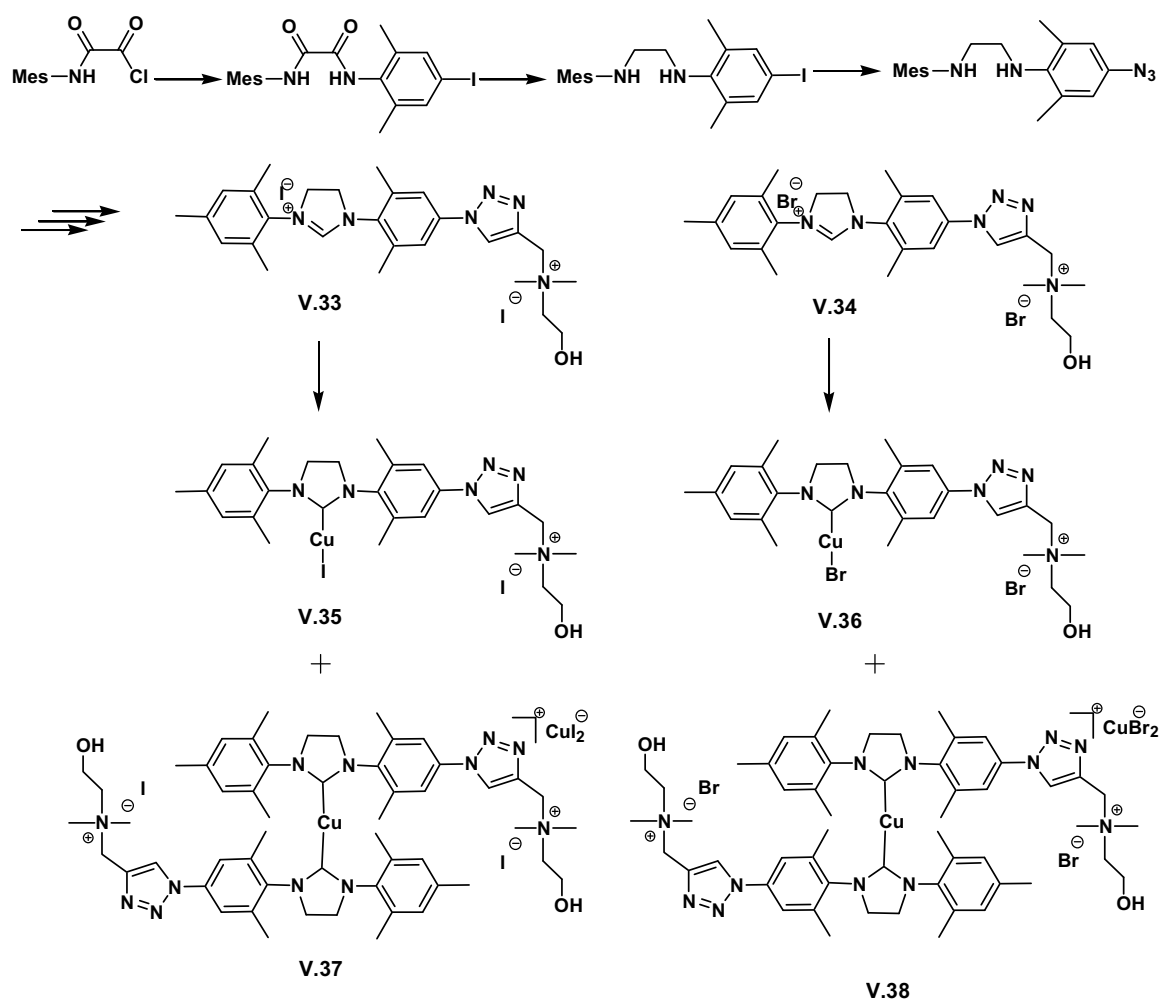


Figure V. 11: Tentative de synthèse des complexes hydrosolubles non symétriques

Résultats d'expériences de CuAAC

Le composé V.5⁴ a également été synthétisé et des études comparatives de l'efficacité de ces six catalyseurs ont alors été entreprises. Pour cela, la réaction modèle de cycloaddition entre V.6 et V.7 a été suivie cinétiquement par RMN ^1H .

Le taux d'avancement de la réaction a été calculé par mesure des valeurs d'intégrales des signaux du produit, (référence interne : V.39 base conjuguée de l'APTS : acide paratoluènesulfonique). L'APTS a été ajouté lors de la préparation du tampon HEPES (pH=7,6) pour réaliser la CuAAC à pH constant. Les conditions réactionnelles appliquées pour chacune de ces réactions ont été résumés dans la Figure V.12. Cette référence interne s'est avérée être plus pertinente que le picrate de sodium utilisé précédemment par l'équipe car ce dernier semble, d'après quelques essais préliminaires, précipiter certains des complexes de cuivre intermédiaires dans le cycle catalytique.

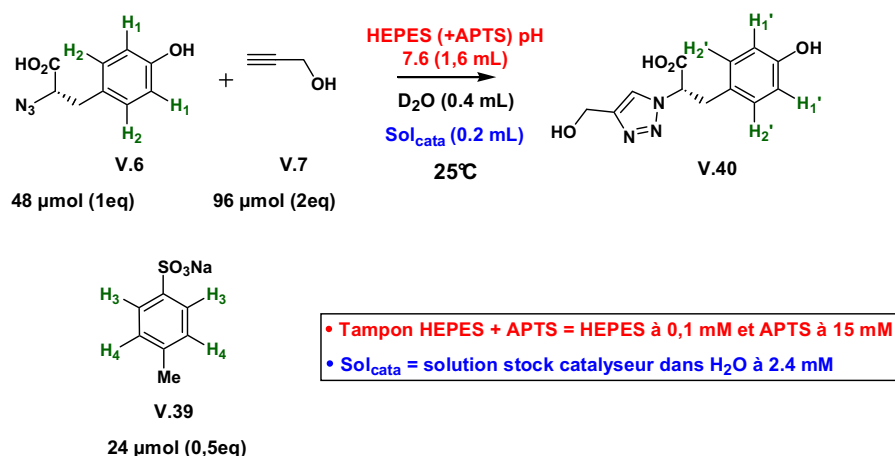


Figure V. 12 : conditions réactionnelles appliqués pour la comparaison de l'efficacité des catalyseurs hydrosolubles

La courbe présentée dans la Figure V.13 montre le taux d'avancement de la réaction en fonction du temps pour chacun des catalyseurs présentés dans la Figure V.10.

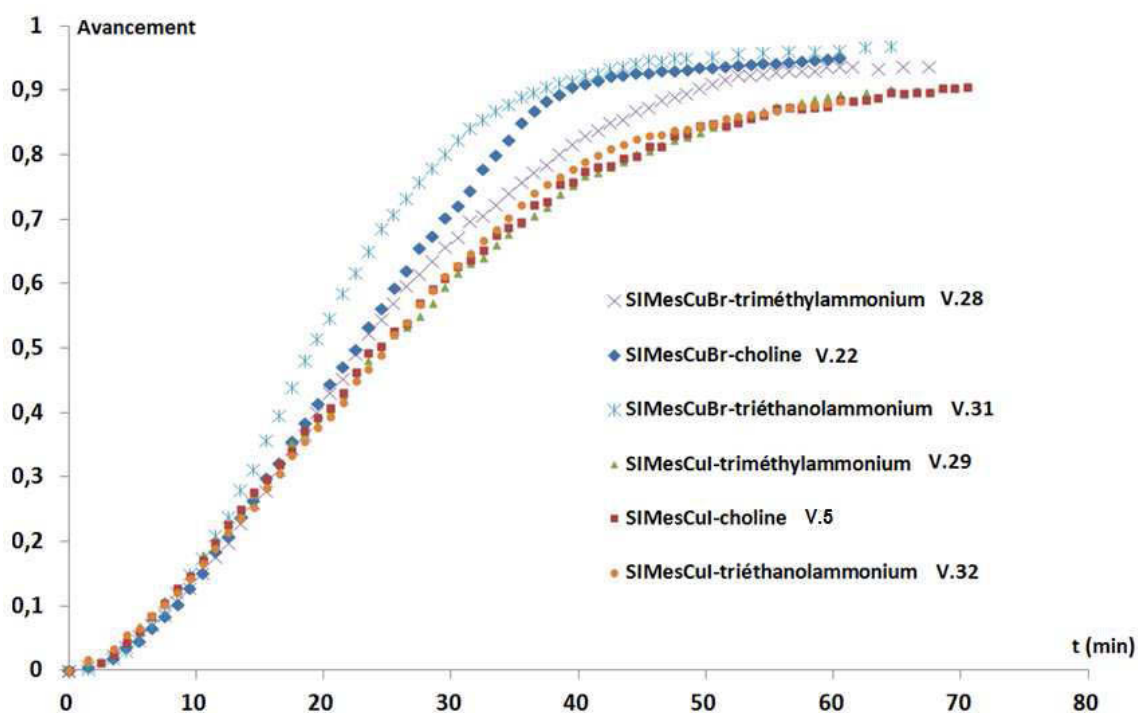


Figure V. 13 : Taux d'avancement de la réaction de formation de V.8 en fonction du temps pour chacun des catalyseurs.

Les résultats des suivis cinétiques nous indiquent dans un premier temps que l'ensemble des complexes présente un comportement similaire. Au début des six courbes, la période d'induction nous laisse penser que les complexes halogénés ne sont pas les espèces catalytiques. En effet, lors de celle-ci, le complexe précatalyseur pourrait perdre son halogène

pour rentrer dans le cycle catalytique proposé en Figure V.14. Les légères différences observées entre les courbes des six complexes présentées dans la Figure V.13 pourraient être causées par la nature du ligand dans le catalyseur, en particulier lors de la formation de certains des intermédiaires présentés sur la Figure V.14. De plus une espèce jaune « *copper ladderane* » a également été observé à certains stade de l'expérience.¹⁰ Pour un mécanisme plus détaillé de CuAAC, voir la partie I. 3. d. VIII

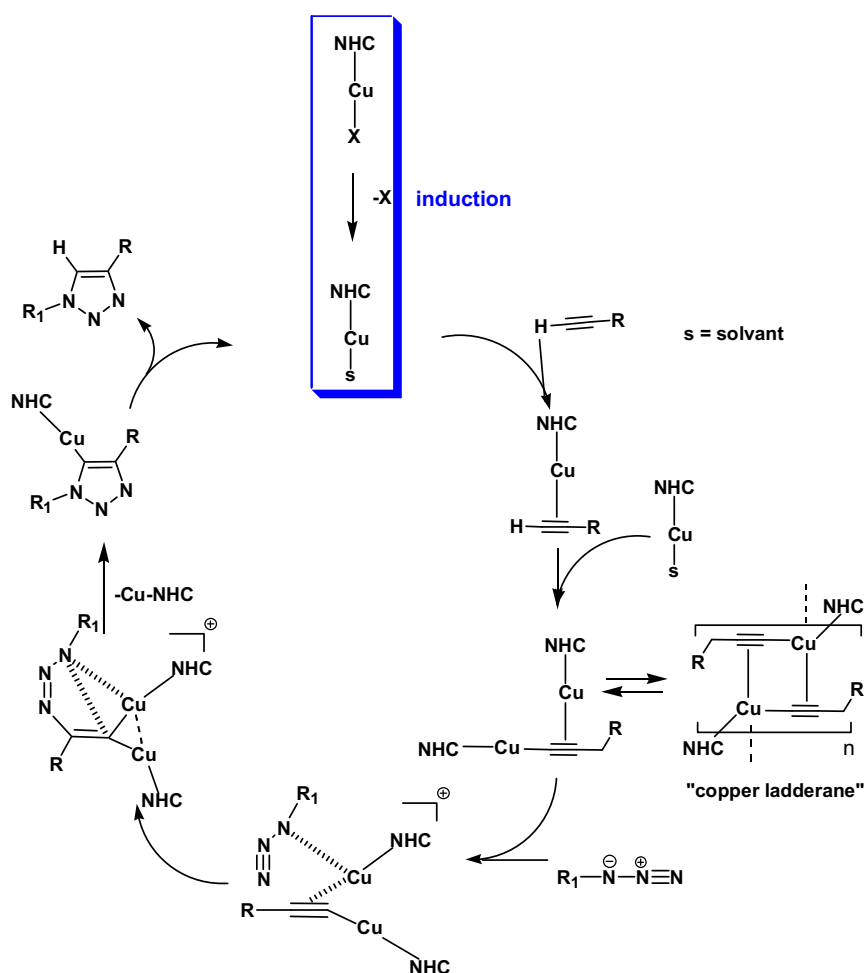


Figure V. 14 : Proposition de mécanisme de CuAAC

En examinant plus finement les données, il semble que les complexes Cu-NHC bromés soient légèrement plus efficaces que leurs homologues iodés dans ces conditions réactionnelles. Les allures des courbes obtenues pour les cycloadditions catalysées par **V.29**, **V.5** et **V.32** sont très semblables, et il semblerait qu'il n'y ait pas d'influence marquée de la nature des chaînes portées par les groupements ammonium. Dans le cas des complexes **V.28**, **V.22** et **V.31**, une différence plus visible est observée en fonctions de la nature de l'ammonium introduit. En effet, il semble que le nombre de chaîne hydroxyéthyle soit un facteur favorable pour la vitesse de la CuAAC. **V.31** est fonctionnalisé avec un ammonium

portant trois chaines hydroxyéthyle et est le meilleur catalyseur d'après nos résultats présentés sur la Figure V.13. Cependant, globalement, les effets du changement d'halogène et du nombre de chaines hydroxyéthyle n'entraîne pas de différence spectaculaire sur la performance de ces différents catalyseurs.

La solubilité des catalyseurs a également été déterminée pour quantifier les effets des halogènes et du type d'ammonium quaternaire, tableau V.5 (les valeurs présentées sont le résultat d'un essai unique). Une solution aqueuse saturée en composé a été préparée, filtrée sur membrane nylon (0.2µm), congelée et enfin lyophilisée. Les valeurs présentées ont été déduites de la masse du résidu solide obtenu.

Tableau V. 5 : Solubilités des complexes hydrosolubles

Complexe	Halogène	Solubilité (mM)
V.28	Br	4,6
V.22	Br	5,8
V.31	Br	5,0
V.29	I	1,2
V.5	I	0,8
V.32	I	0,6

Il apparaît que l'effet du changement d'halogène est plus important que l'effet de la nature des chaines portées par l'ammonium sur la solubilité globale des complexes étudiés. En comparant les complexes bromés entre eux il ne semble pas y avoir d'influences marquées quant à la nature des chaines ammonium alors que dans le cas des complexes iodés, la solubilité des complexes augmente avec le nombre de chaines hydroxyéthyle.

Une corrélation très intéressante entre la solubilité et l'efficacité des catalyseurs hydrosolubles a donc été mise en évidence. En effet, en observant la Figure V.13 et le Tableau V.5 on remarque que les catalyseurs les plus efficaces sont également les catalyseurs les plus hydrosolubles, et qu'au contraire les Cu-NHC les moins solubles sont également les moins performants en tant que catalyseur de notre réaction modèle en milieu tamponné.

c. Autre application des ligands hydrosolubilisants : complexes d'iridium(III)

Trois des ligands présentés dans cette partie ont été également considérés dans le cadre d'une collaboration avec l'équipe de Duckett, de l'université de York (*Centre for Hyperpolarisation in Magnetic Resonance, CHyM*). Cette équipe s'intéressait à l'obtention de complexes d'iridium(III) solubles en milieu aqueux. Les complexes d'iridium(III) ont été préparés à York à partir des sels d'imidazolinium synthétisés par nos soins.

L'introduction de nos ligands sur ces complexes avait pour but l'étude d'un phénomène appelé SABRE (*signal amplification by reversible exchange*) dans des milieux biocompatibles.¹¹ Lorsque du para hydrogène ($p\text{-H}_2$) généré par un appareil disponible au CHyM et une molécule organique (substrat) sont dans la sphère de coordination d'un même métal, alors la polarisation du $p\text{-H}_2$ peut être transférée au substrat. Le gain d'intensité des signaux RMN des protons du substrat (une pyridine, par exemple) peut être augmenté très significativement (plus de 3000 fois, dans un exemple¹²). L'utilisation d'une telle méthode d'hyperpolarisation *in vivo* pourrait permettre de collecter des informations pour l'imagerie telle que l'angiographie par exemple.

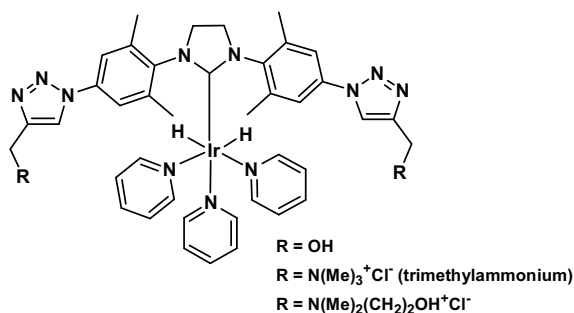


Figure V. 15 : Complexes Ir-NHC pour le SABRE

Ce complexe a été obtenu par métallation du sel d'imidazolinium par le terbutanolate de potassium en présence de $[(\text{COD})\text{Ir}(\mu\text{-Cl})_2]_2$. Après hydrogénation dans la pyridine ils ont obtenu les complexes de la Figure V.15. C'est le complexe modifié avec la choline qui a permis une augmentation d'un ordre de grandeur des signaux des protons de la pyridine dans un milieu aqueux. Bien que cette augmentation s'est avérée être limitée, elle peut être considérée comme encourageante. Leurs travaux sur ces nouveaux complexes sont encore en cours.

2. Applications médicales des métallo-NHC : des généralités aux agents antibactériens

a. Complexes carbéniques à activité biologique

Les caractéristiques requises pour les ligands portés par des complexes pour la catalyse, c'est à dire une liaison forte M-L, une réactivité chimique faible du ligand, un contrôle des états redox du métal, une spéciation bien définie, une modulation/vectorisation facile du ligand etc..., sont similaires aux exigences requises pour les composés inorganiques à vocation thérapeutique.

Dans cette partie nous verrons que des métallo-NHC du groupe 11 possèdent des applications en tant qu'antitumoraux et antibactériens. Une sélection de complexes Au-NHC et Ag-NHC montrant des activités contre les cellules cancéreuses sera présentée avant une description, plus détaillée, d'autres espèces des mêmes familles possédant cette fois-ci des activités antibactériennes. Le lecteur intéressé est invité à se référer aux revues parues sur l'activité des métallo-NHC. Une revue publiée en 2013 par l'équipe de Salman répertorie les Ag-NHC possédant des activités biologiques pour tous les noyaux carbéniques (dérivés de sels d'imidazolium, imidazolinium, benzimidazolium, triazolium).¹³ D'autres revues sont également disponible : en 2007 par Youngs,¹⁴ en 2009 et 2012 par Gautier¹⁵ et en 2013 par Hadjikakou.¹⁶

b. Complexes carbénique cytotoxiques pour les cellules cancéreuses

Complexes Au-NHC

Les propriétés médicales de l'or sont connues depuis près de 2000 ans,¹⁷ en commençant par ses vertus en dentisterie. Ses applications dans le traitement des pathologies sont un peu plus récentes (« chrysothérapie »).¹⁸ Les premiers agents thérapeutiques à base d'or visaient à réduire l'inflammation et la progression de maladies telles que l'arthrite rhumatoïde. Le complexe d'or le plus étudié est l'Auranofine **V.41**, un anti-inflammatoire qui fut le premier médicament de ce type à pouvoir être administré par voie orale.¹⁹

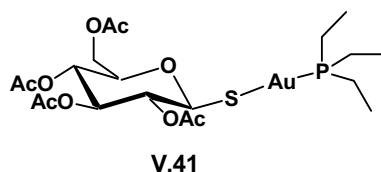


Figure V. 16 : Auranofine

Son mécanisme d'action a été étudié, et même si les premiers résultats laissaient penser que la cible était la sélénium-glutathion peroxydase,²⁰ il est aujourd'hui connu que la cible réelle est la thiorédoxine réductase, une autre sélénoenzyme.²¹ C'est grâce à la haute affinité de l'or(I) pour les résidus contenant des atomes de soufre ou de sélénium, que cette enzyme est inhibée. Divers profils pharmacologiques dus aux ligands ont été établis, laissant penser qu'il n'y a pas un mode d'action unique.

L'équipe de Berners-Price, fut la première à s'investir dans l'étude des carbènes *N*-hétérocycliques d'or(I) cytotoxiques pour les cellules cancéreuses, synthétisant plusieurs complexes dinucléaires de Au-NHC dont **V.42**.²² Il a été mis en évidence que ce Au-NHC était un agent antimitochondrial cationique lipophile (le ciblage de la mitochondrie par les agents lipophiles est connu depuis 1969²³) provoquant la perméabilisation de la membrane mitochondriale (MMP). Un mécanisme complexe pouvant provenir d'une perturbation des fonctions de plusieurs enzymes (leurs expériences ayant été réalisées sur des mitochondries isolées de foie de rat) a été avancé. La compréhension de la cible intracellulaire a été facilitée par les propriétés de fluorescence dues à l'interaction aurophile (voir partie I.3.b.I). La co-localisation du complexe avec un Mitotracker ou un LysoTracker (espèces connues pour cibler la mitochondrie et le lysosome respectivement) indique, de façon inattendue que ce complexe d'or est retrouvé exclusivement dans les lysosomes.²⁴

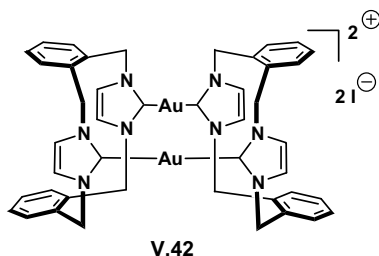


Figure V. 17 : Complexe Au-NHC étudié par Berners-Price

Ainsi, dans l'optique d'un ciblage réfléchi, d'autres structures ont été synthétisées (variation de la lipophilie, charge, aptitude à l'échange de ligand).²⁵ Globalement, il n'y a pas de relation structure-activité clairement établie jusqu'ici pour ces carbènes d'or. Cependant

grâce aux travaux de plusieurs équipes, une tendance entre lepticité/lipophilie et nature du deuxième ligand a pu être mise en évidence (Figure V.18).

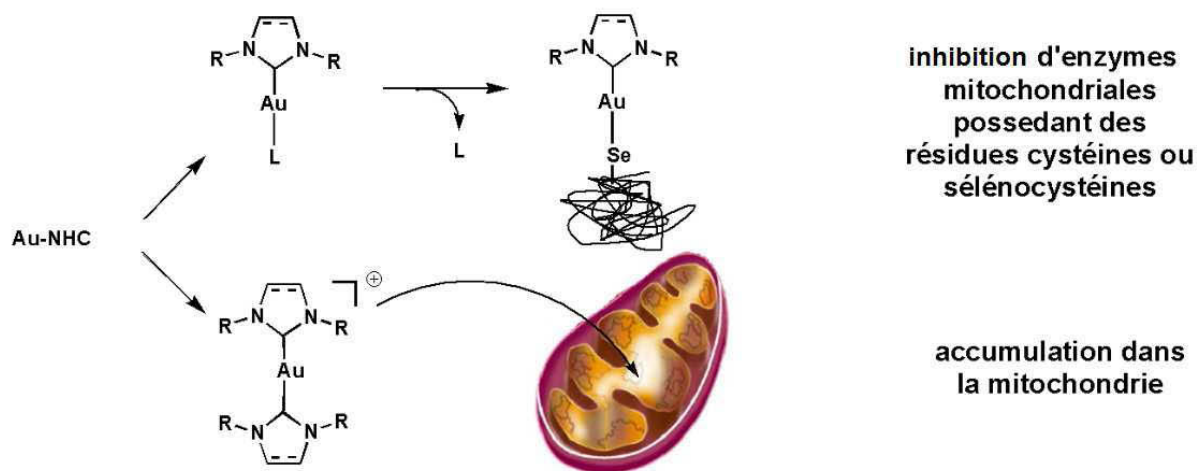


Figure V. 18 : mécanisme d'action antimitochondriale des complexes ioniques et neutres

Dans le cas des complexes hétéroleptiques neutres NHC-Au-X , un mécanisme d'échange du ligand non carbénique semble se produire. En effet, la grande affinité de l'or pour le soufre ou le sélénium, conduit à la complexation des complexes Au-NHC sur les chaînes latérales contenant ces atomes (Cys ou Sec), induisant l'inhibition des enzymes et provoquant l'apoptose. Dans le cas des composés ioniques bis-NHC ou $[\text{NHC-Au-L}]^+$, un autre mécanisme d'action semble être responsable de l'activité. La décomplexation d'un des ligands étant plus difficile, le complexe intact pénètre dans la mitochondrie et s'y accumule et induit le gonflement de la mitochondrie. En plus de prodiguer une bonne activité à ce type de composé, la différence entre les potentiels mitochondriaux des cellules cancéreuses et des cellules saines induit une sélectivité (voir ci-dessous). Des exceptions existent et certains composés ioniques ont un effet à la fois sur la thiorédoxine réductase et s'accumulent également dans la mitochondrie.²⁶

Il ne s'agira pas ici de décrire le domaine exhaustivement mais de présenter certains exemples représentatifs.

Complexes homoleptiques

En 2006 Filipovska et Berners-Price déterminent, dans une première étude, la lipophilie des Au-NHC **V.43**, **V.44**, **V.45** et **V.46** ($\log P = -1.09$; -0.84 ; -0.02 ; -0.83 respectivement).²⁷ Deux ans plus tard, il a été montré que le $\log P$ est corrélé, non seulement avec la toxicité sur des lignées de cellules cancéreuses, mais également avec la sélectivité

cellules cancéreuses/cellules saines. Le composé **V.46**, de lipophilie intermédiaire est le meilleur candidat.²⁶

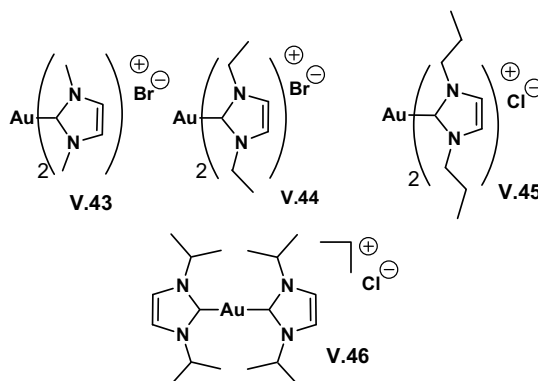


Figure V. 19 : complexes décrits par Berners Price

L'équipe de Youngs a comparé les activités cytotoxiques de plusieurs métallo-NHC représentés par **V.47** dans la Figure V.20 avec celle du cisplatine sur les cellules cancéreuses H460.²⁸ Pour cela, ils ont introduit différents groupements R_2 obtenant ainsi un ensemble de complexes d'or(I). L'ensemble des complexes Au^I -NHC montre des activités légèrement inférieures à celle du cisplatine, et les composés où $R_2=H$ ont des IC_{50} inférieurs aux composés avec $R_2=Cl$.

Nolan et Riches ont également étudié l'influence de la lepticité de 20 complexes carbéniques d'or représentés par **V.48** et **V.49**.²⁹ Les composés chargés (Figure V.20) ont tous montré une IC_{50} inférieur à 1 μM contre les lignées cancéreuses LNCaP et MDA MB231. Ces complexes ont été comparés à d'autres complexes L-Au-NHC neutres (NHC = IPr), portant également un ligand biocompatible anionique. La meilleure activité des complexes **V.48** et **V.49** est attribuée à leurs ionicité et leur lipophilie. Les complexes neutres qu'ils ont testés sont présentés dans la Figure V.21 (ci-après).

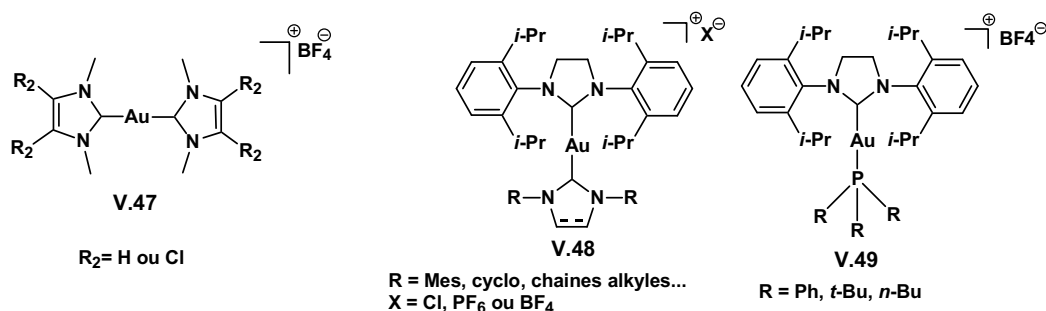


Figure V. 20 : Complexes cationiques d'or(I) décrits par Youngs et Nolan et Riches

Complexes hétéroleptiques

Plusieurs équipes ont élaboré des complexes neutres NHC-Au-X (X = ligand biocompatible) (Figure V.21).

Berners-Price *et al.* ont mis en évidence la même corrélation pour les complexes de type **V.50** entre lipophilie et cytotoxicité que pour les complexes ioniques, mais avec une activité moindre.³⁰ Contrairement à ces travaux où une variation du ligand NHC a été réalisée tout en gardant constant le dérivé de thioglucose, l'équipe de Nolan et Riches ont étudié la variation du ligand non-NHC. Les complexes neutres ont montré une activité à chaque fois inférieure à celles des complexes ioniques (Figure V.21)³¹

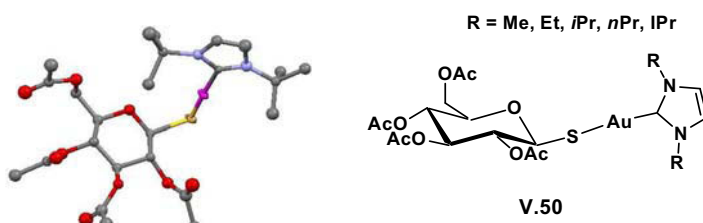


Figure V. 21: Complexes Au-NHC neutres NHC-Au-X (X = ligand biocompatible)

Complexes Ag-NHC

Les équipes de Tacke, d'une part, et de Youngs, d'autre part, ont synthétisé plusieurs complexes argent-NHC portant des groupements acétate. Les complexes de Tacke **V.51**, **V.52**, **V.53** et **V.54** de la Figure V.22 sont ceux qui ont les meilleures activités.

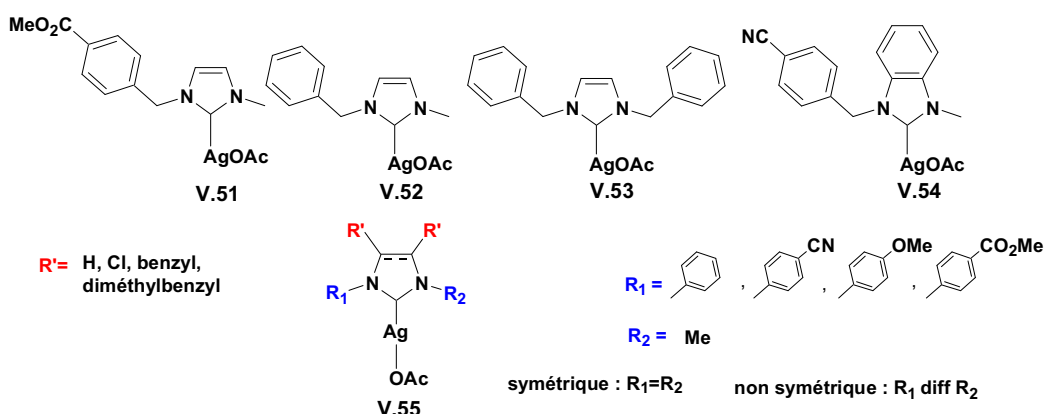


Figure V. 22: Complexes synthétisés par Tacke

V.51 et **V.52** ont des IC₅₀ égales ou inférieures à celle du cisplatine (3.3 μM) contre la lignée cancéreuse Caki-1, un cancer rénal. Cette équipe a synthétisé et testé un grand nombre

de composés dont les molécules obtenues par combinaison des groupements présentés dans la Figure V.58 (**R'**, **R₁** et **R₂**). Les IC₅₀ des molécules testées sont à chaque fois inférieures à 68 µM et souvent inférieures à 25 µM.

L'équipe de Youngs a synthétisé également plusieurs composés présentés sur la Figure V.23.^{28, 32} A l'exception des composés **V.56** (avec X = H et Cl), tous les autres complexes d'argent ont présenté des IC₅₀ du même ordre de grandeur que celle du cisplatine (~20 µM) contre OVCAR-3 et MB157, lignées cancéreuses de l'ovaire et du sein respectivement. Ces composés se sont révélés moins actifs que le cisplatine contre les lignées HeLa et H460.

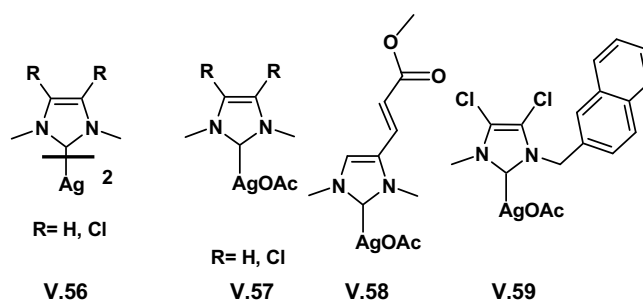


Figure V. 23 : Complexes rapportés par Youngs

Des travaux réalisés par notre équipe en collaboration avec les équipes de Roland et de Cresteil rapportent l'étude du mécanisme d'action des Ag-NHC sur 8 lignées de cellules cancéreuses.³³

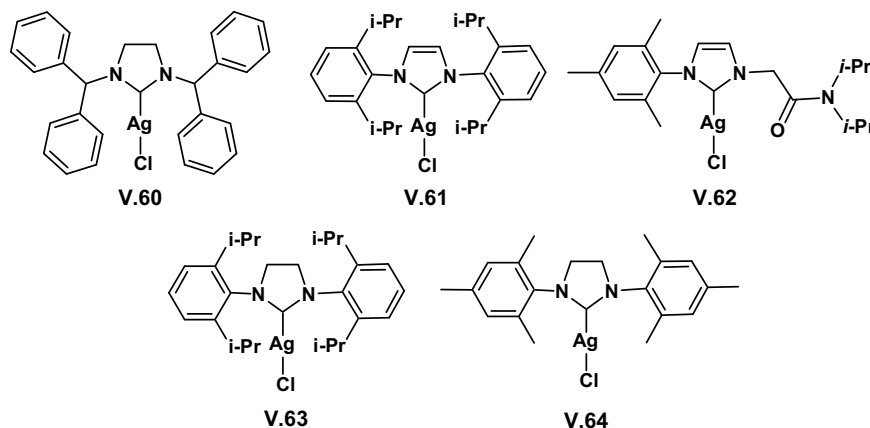


Figure V. 24 : Ag-NHC testés sur cellules cancéreuses par Gautier, Cresteil et Roland

Les composés présentés dans la Figure V.24 ont obtenu les meilleures activités sur les cellules cancéreuses KB (cellules du carcinome humain du nasopharynx) parmi les 14 composés testés par l'équipe. **V.61**, **V.63** et **V.64** ont donc été choisis pour être ensuite testés sur 8 autres lignées de cellules cancéreuses (HCT116, HCT15, MCF7, MCF7R, HL60, HL60R, MRC5 et EPC). Les meilleurs IC₅₀ obtenues vont du nanomolaire (IC₅₀ = 30 nM

contre HCT116 pour le composé **V.63** par exemple) au micromolaire (3,3 μM contre EPC pour le complexe **V.64**). Dans tous les cas les activités mesurées pour ces composés sont au moins aussi importantes que celle du cisplatine. Ces complexes Ag-NHC conduisent à la mort cellulaire par un mécanisme original d'activation de l'apoptose *via* le relargage de protéines mitochondriales dû à la dépolarisation de la membrane mitochondriale. L'apoptose semble également être déclenchée par la translocation de AIF (*apoptosis inducing factor*) et de capsase-12 de la mitochondrie et du réticulum endoplasmique, respectivement, vers le noyau, déclenchant la fragmentation de l'ADN et donc la mort cellulaire.

Notre équipe a testé l'activité de **V.65** sur une unique lignée cancéreuse MCF7 (à 10 μM) or **V.65** s'est révélée être inefficace.³⁴ **V.65** et son homologue symétrique seront prochainement testés sur d'autres lignées de cellules.

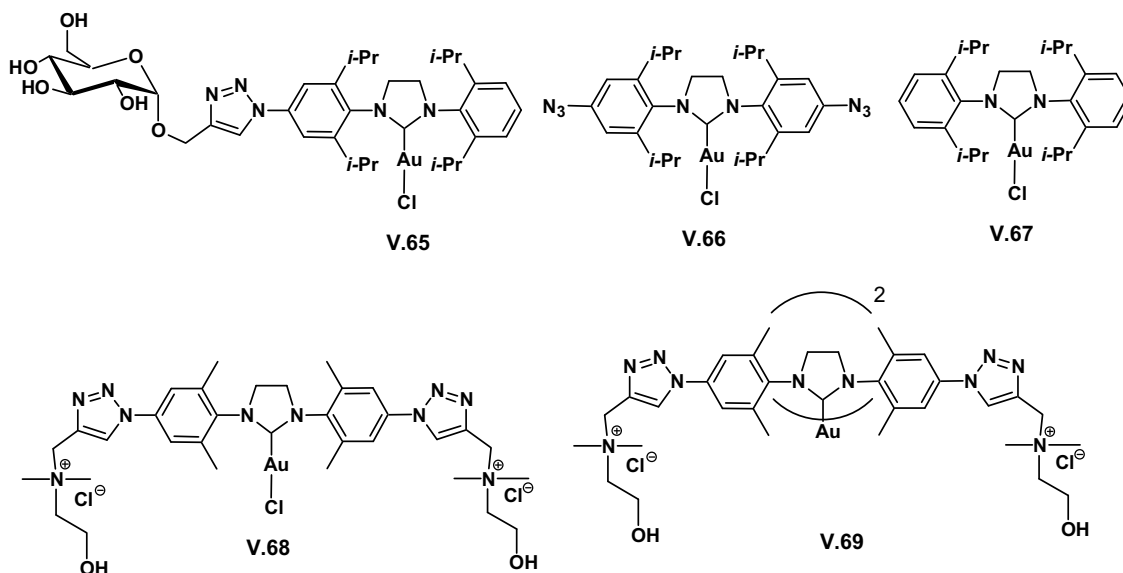


Figure V. 25 : Complexes synthétisés par notre équipe

L'équipe avait déjà déterminé les IC_{50} de **V.66**, **V.68** et **V.69** sur les souches MCF7 et PC3. Ils avaient ainsi pu observer que l'introduction d'une fonction azoture sur **V.66** n'avait pas d'effet sur son activité, puisque les valeurs d' IC_{50} de 2.45 μM et de 1.81 μM obtenues contre les deux souches respectivement, étaient très proches des valeurs rapportées par les équipes de Nolan et Riches pour le complexe **V.67** sur les lignées cancéreuses prothétiques et mammaires.²⁹

Les complexes hydrosolubles **V.68** et **V.69** ont une activité quasiment nulle sur les souches MCF7 et PC3. Il est à noter que tous les complexes ayant une activité cytotoxique envers les cellules cancéreuses sont des complexes lipophiles.

Les métallo-NHC de cuivre ne seront pas considérés dans ce manuscrit malgré le fait que notre équipe en collaboration avec l'équipe de Morel aient démontré leurs activités en tant qu'agents cytotoxiques contre les cellules cancéreuses.^{15, 35}

Plusieurs cibles biologiques possibles ont été rapportées dans la littérature lors de diverses et nombreuses études, mais la cible de choix semble être dans la majeure partie des cas la mitochondrie. Cependant les différents modes d'action rapportés, ainsi que les toxicités variées mesurés pour ces complexes à base d'or ne laissent aucun doute quant à la haute importance de la nature des ligands composant ces complexes.^{35a}

c. Complexes carbénique à activités antibactérienne

Les similitudes entre mitochondrie et bactéries (théorie endosymbiotique) ont pu inciter les chercheurs à tester l'efficacité de ces complexes carbéniques en tant qu'antibactériens.³⁶ Par ailleurs, notre équipe qui avait, par le passé, mené un certain nombre d'études sur les propriétés cytotoxiques des métallo-NHC vis-à-vis des cellules cancéreuses, s'intéresse maintenant à l'étude de leurs propriétés antibactériennes. Bien que des complexes d'or aient été considérés en tant qu'antibactériens,^{37,38} dans ce domaine, le métal le plus considéré est, de loin, l'argent. Dans la suite, nous nous concentrerons exclusivement sur cet élément.

Complexes Ag-NHC antibactériens

Les propriétés biologiques de l'argent sont reconnues depuis des millénaires. Utilisé principalement sous forme de sels, l'Ag^I possède de nombreuses applications en tant qu'antibactérien. Il semblerait que le mode d'action des ions Ag⁺ passe par une action multicible (Figure V.26), ce qui serait à l'origine du fait que les bactéries ne développent pas de mécanisme de résistance efficace.³⁹ L'intérêt de développer des médicaments pour traiter les souches multi résistantes (MDR) ou encore les maladies nosocomiales est de ce fait apparu évident.

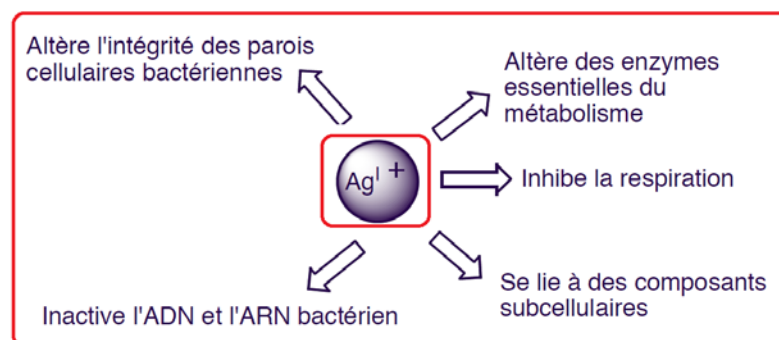


Figure V. 26 : l'argent(I), un ion multible

Les complexes Ag-NHC sont d'excellents candidats dans la mesure où ils montrent une faible toxicité (par rapport à d'autres médicaments à base d'argent⁴⁰). De plus, leurs ligands carbéniques sont facilement fonctionnalisables, comme nous l'avons vu à de nombreuses reprises dans ce mémoire, permettant de moduler les propriétés des complexes. Même si la liaison Ag-NHC est relativement forte (en comparaison avec d'autres complexes d'argent non carbénique), les propriétés remarquables de ces composés vis-à-vis des bactéries, des levures et des champignons sont dus à la libération lente des ions Ag(I) *in vivo* favorisée par les propriétés intrinsèques des complexes d'argent des carbènes *N*-hétérocycliques (Figure V.27).

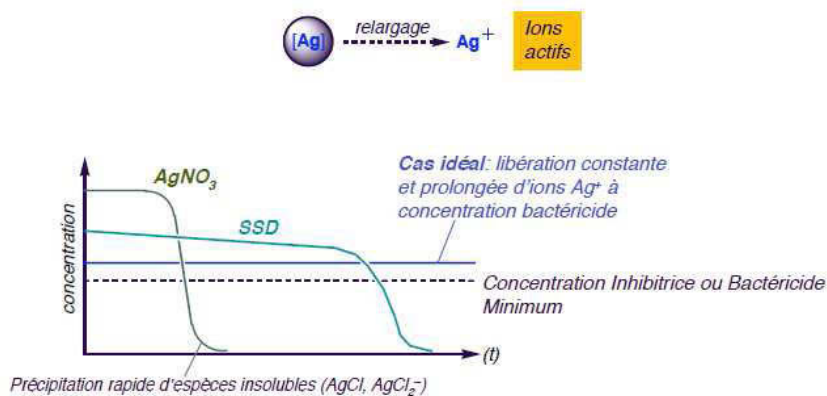


Figure V. 27 : cas idéal de vitesse de libération des ions Ag^+ actifs (SSD = silver sulfadiazine)

Ce graphique montre l'importance de la concentration et de la vitesse de libération des ions Ag^+ . Un complexe qui relarguerait trop rapidement Ag^+ serait inutile en terme d'activité. Au contraire, un complexe d'argent trop stable (où la liaison Ag-L ne se dissocierait pas), aurait une activité thérapeutique nulle. Le cas idéal serait en fait, un complexe capable de libérer de manière constante Ag^+ et à une concentration légèrement supérieure à la CMI (concentration minimale d'inhibition).

Nous nous intéresserons maintenant à quelques exemples de complexes d'argent considérés par diverses équipes pour leurs propriétés antibactériennes.

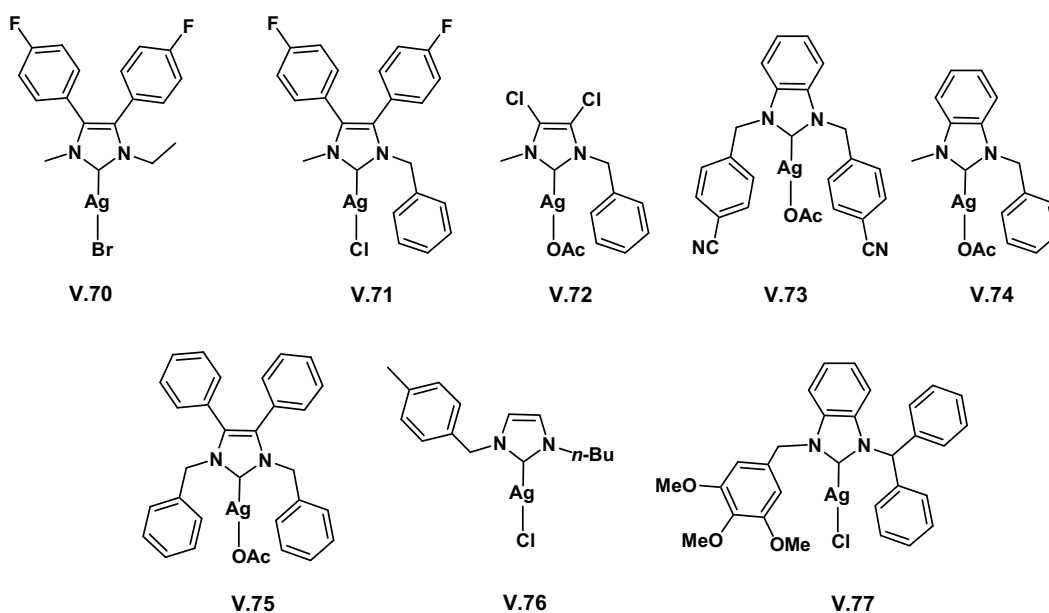


Figure V. 28: Complexes *N*-benzylés a activité antibactérienne

Plusieurs complexes *N*-benzylés ont ainsi été synthétisés et testés en tant qu'antibactériens. Les composés les plus actifs ont été représentés sur la Figure V.28 **V.70** et **V.71**, décrits par Gust montrent des diamètres d'inhibition chez *Bacillus subtilis* supérieurs à ceux obtenus avec du nitrate d'argent.⁴¹ L'équipe de Tacke a également publié de nombreux travaux sur des complexes de type **V.72**, **V.73** et **V.74**. Les données expérimentales, issues de simples antibiogrammes⁴², ont été obtenues dans les mêmes conditions pour tout un ensemble de composés. **V.72** montre un diamètre d'inhibition allant de 12 à 20 mm à des doses allant de 40,7 µg à 191 µg.⁴³ Les complexes Ag-NHC portant des noyaux benzimidazole **V.73** et **V.74** présentent des diamètres d'inhibition de 10 mm et de 9 mm sur *Staphylococcus aureus* et de 10 mm et 12 mm sur *E. coli* (respectivement).⁴⁴ Enfin, **V.75** montre un diamètre d'inhibition de 11 mm et de 6 mm sur *S. aureus* et *E. coli* à une dose de seulement 87,5 µg.⁴⁵ **V.76** et **V.77** ont été testés en tant qu'antibactériens par l'équipe de Özdemir. Les CMI (concentrations minimales inhibitrices) de **V.76** et **V.77** sont de 50 µg/mL contre *E. coli* et de 50 µg/mL et 100 µg/mL sur *S. aureus* respectivement.

L'équipe de Youngs a également testé une série de complexe Ag-NHC, les complexes montrés sur la Figure V.29 sont les plus actifs. **V.78** e **V.79** ont la même activité contre *S. aureus* et *E. coli* avec une CMI de 64 et 59 µg/mL respectivement.⁴⁶ Les complexes **V.80** et **V.81** sont encore plus actifs puisqu'ils obtiennent les mêmes valeurs de CMI de 1 µM/mL contre *S. aureus* et de 0.5 µM/mL contre *E.coli*.⁴⁷

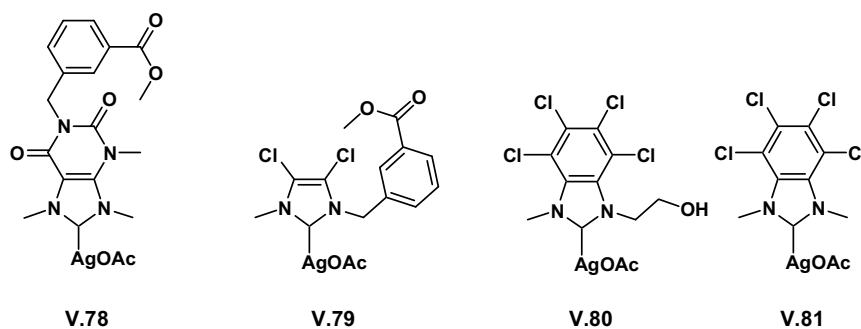


Figure V. 29: Complexes de Youngs

L'équipe de Youngs a également synthétisé un complexe dinucléaire d'argent avec un ligand cyclophane hydrosoluble. L'activité de ce complexe hydrosoluble est légèrement inférieure à l'activité de AgNO₃ (à quantité d'argent égale). Cependant lorsque que le complexe est encapsulé dans des nanoparticules il présente cette fois ci une meilleure activité que AgNO₃ ou que le médicament de référence Silvadene, et surtout une augmentation de la bio-disponibilité de l'ion actif Ag⁺.⁴⁸

d. Activité antibactérienne et antibiofilm de complexes Ag-NHC lipophiles

Le biofilm est une matrice adhésive et protectrice développé par les microorganismes (bactéries, champignons, algues et protozoaires) adhérant à une surface. La création du biofilm est une étape classique du cycle de vie de la plupart des bactéries. Sauf exception, un biofilm est observé en milieu aqueux sur n'importe quel type de surface naturelle ou artificielle (minérale, organique, industrielle ou médicale) et est donc un problème de santé publique.^{49,50} Sa formation a lieu en 5 étapes (Figure V.30):

1. Adhésion réversible à une surface.
2. Adhésion permanente par la formation de protéines jouant un rôle d'ancrage.
3. Division des microorganismes formant des microcolonies. Les microcolonies débutent la sécrétion du biofilm.
4. Le biofilm mûrit et grandit. Il s'épaissit jusqu'à devenir macroscopiquement visible.
5. Phase de dispersion. Le vieillissement, et certains stress ou carences font que les microorganismes se détachent du biofilm et partent ainsi coloniser une nouvelle surface.

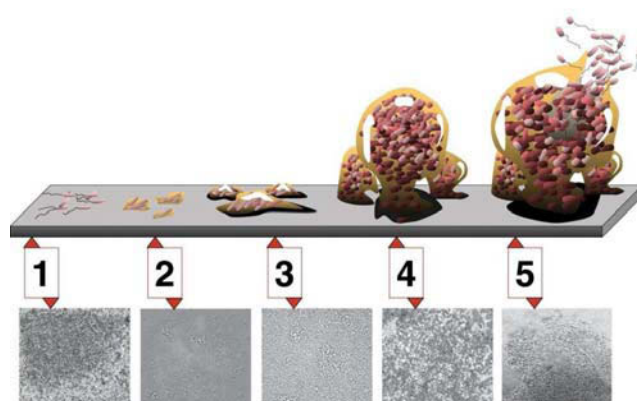


Figure V. 30 : auteur original D. Davis@wikimedia commons. Formation du biofilm bactérie

Dans le cadre d'un projet sur les métallocarbènes antibactérien, une collaboration avec une société puydômoise de haute technologie, BioFilm Control, nous a permis de disposer, au laboratoire, d'un appareil pour le criblage de composés aux activités potentiellement antibiofilm.

L'appareil est un scanner de plaque 96-puits relié à un ordinateur muni d'un logiciel pour le traitement des images. La Figure V.31 résume la méthode de préparation des plaques jusqu'à la lecture des résultats. Des cellules bactériennes sont mises en suspension dans un milieu BHI et après lecture de la densité optique (DO), la concentration en bactéries est ajustée. Une quantité de billes magnétiques est ensuite ajoutée à la culture. Les composés à tester (à une concentration précise) sont ensuite déposés dans les puits, puis le mélange culture+billes magnétiques est ajouté dans chacun des puits. Les plaques sont ensuite incubées à 37°C et deux lectures sont réalisées, à 6 h et à 8 h.

Un résultat est positif, signifiant que le composé est actif contre le développement des biofilms, si un spot formé par l'accumulation des billes magnétiques est observé au fond du puits après aimantation de la plaque. En revanche, si le test est négatif, les billes sont emprisonnées lors du développement du biofilm, et après aimantation, aucun spot n'est observé au fond du puits, le composé n'est pas actif (bas de la Figure 32). Au-delà de cet aspect qualitatif, le logiciel attribue un score à chaque puits par analyse des images

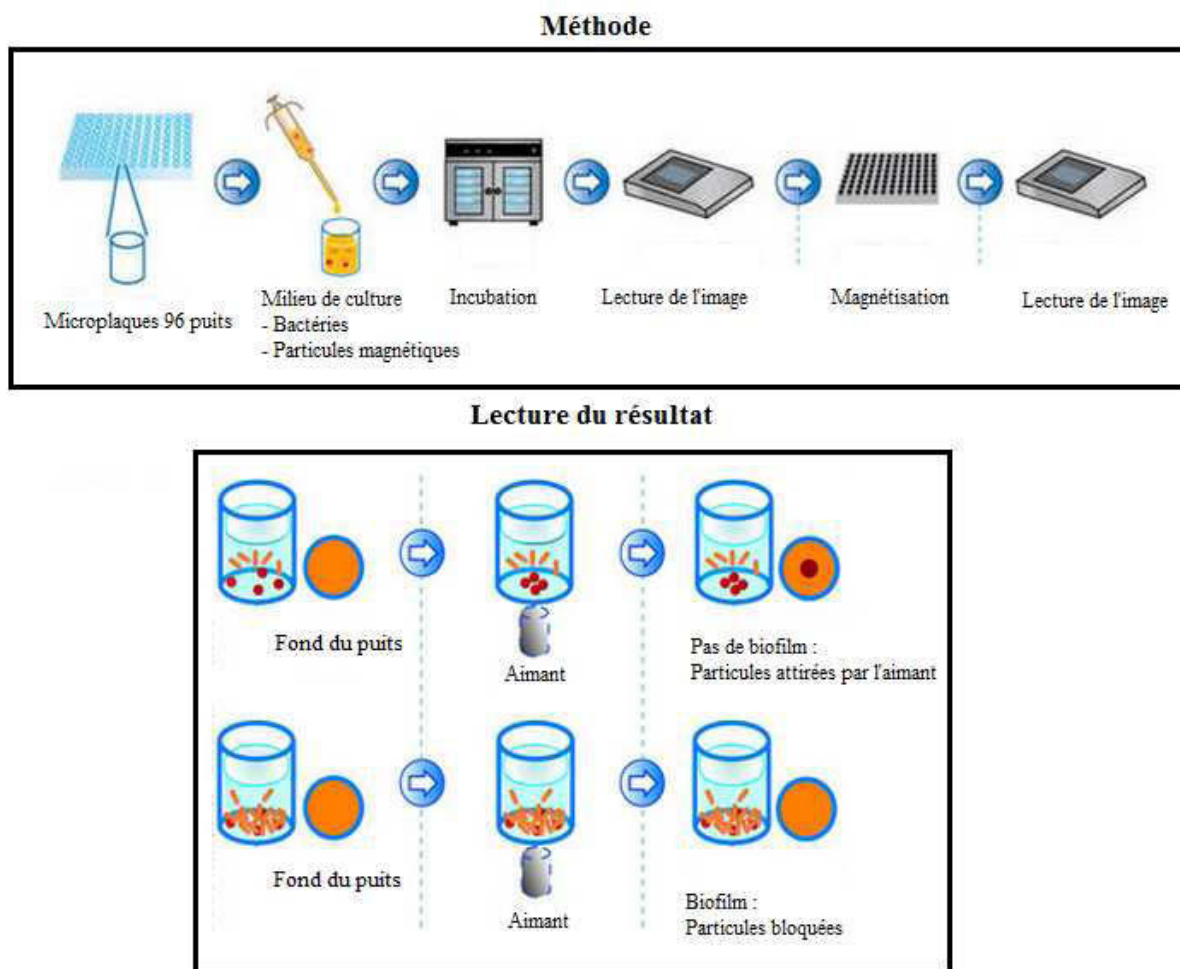


Figure V. 31: Méthode Biofilm Ring Test®

Résultats antérieurs

Dans le cadre de notre collaboration avec BioFilm Control, une étude sur l'activité antibiofilm de métal-NHC d'argent, de cuivre et d'or a été réalisée avec la participation des équipes de Roland (Univ. Paris VI) et de Braunstein (Univ. Strasbourg). Plusieurs composés ont montré des activités intéressantes contre une ou plusieurs souches bactériennes, les complexes les plus lipophiles présentant les meilleures activités.^{33b}

Sur la Figure V.32 ont été sélectionnés les complexes Ag-NHC présentant la plus forte activité contre les biofilms bactériens développés par les bactéries *S. aureus* et *E. coli*.

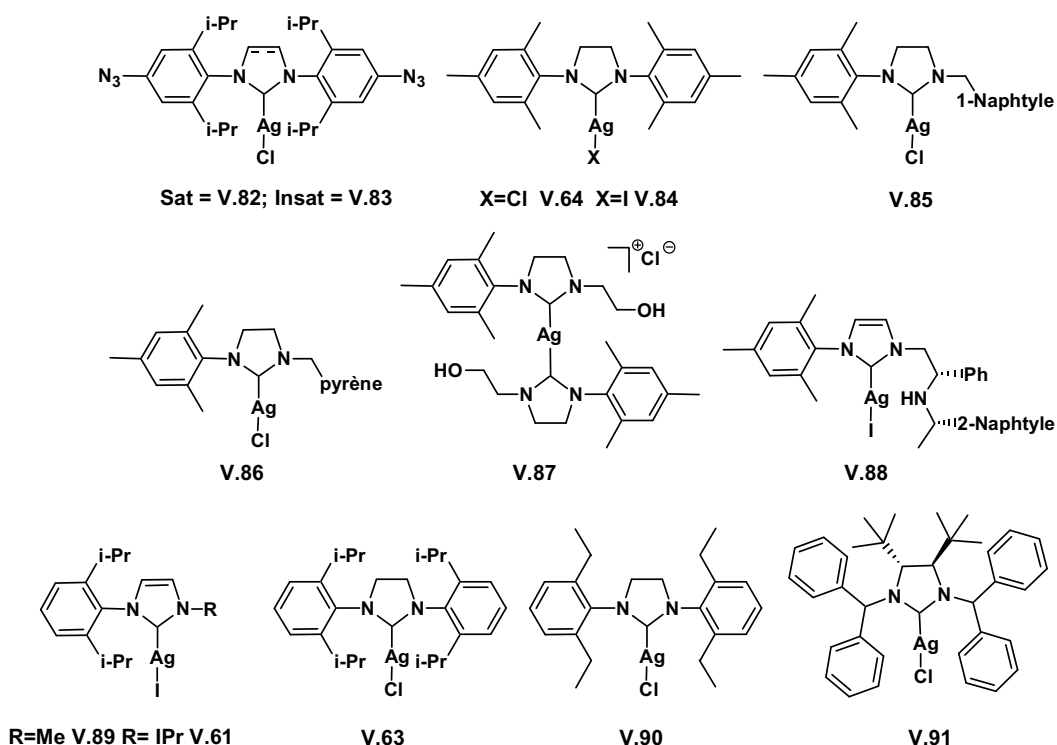


Figure V. 32: Ag-NHC présentant une bonne activité antibiofilm

Les résultats ont montré que les composés les plus actifs sont le plus souvent des complexes neutres et lipophiles possédant des fonctionnalisations encombrantes (particulièrement pour **V.85** et **V.89**). Tous les complexes présentés dans la figure V.32 ont montré une activité vis-à-vis d'au moins une des souches bactériennes testées, mais aucun d'entre eux ne s'est révélé fortement actif contre la totalité des souches.^{33b}

Etude expérimentale de l'activité antibactérienne

Trois alcynes lipophiles ont été choisis pour la synthèse des ligands et complexes d'argent présentés sur la Figure V.33. Des chaînes dérivées du 1-octyne, du 1-éthynyl-4-pentylbenzène et du phénylacétylène ont été introduites sur des précurseurs symétriques et non symétriques par CuAAC (stratégie de pré-fonctionnalisation voir partie III.3). 8 complexes d'argent lipophiles fonctionnalisés ont été obtenus. L'activité des 16 molécules présentées dans la figure V.33 (les 8 complexes et les sels d'imidazolium correspondants, que nous appellerons ici « ligands », par souci de simplicité) a été évaluée contre la formation des biofilms et en tant qu'inhibiteurs de la croissance bactérienne.

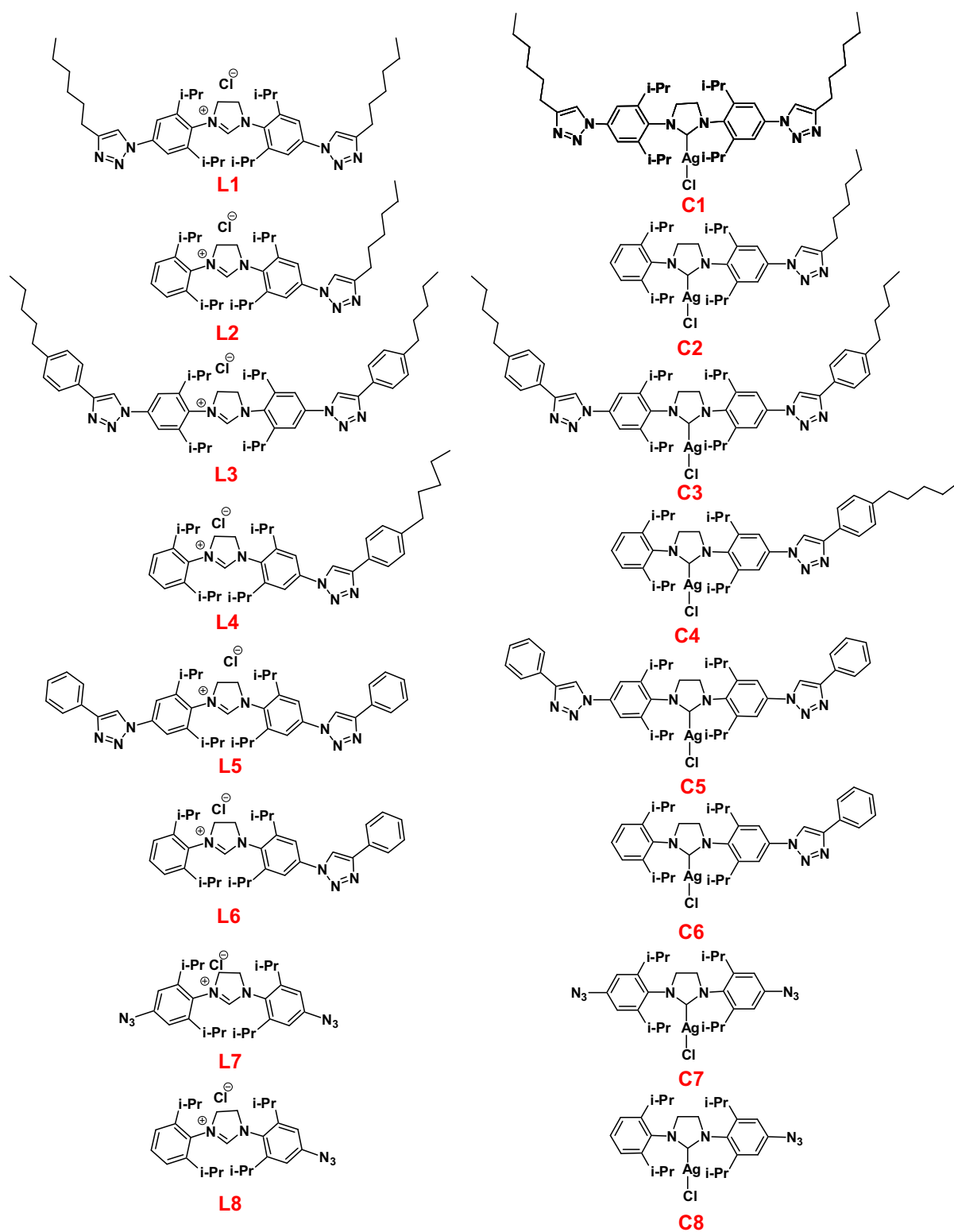


Figure V. 33: composés étudiés dans cette campagne

Nous avons commencé ces travaux par l'étude de l'impact de différentes concentrations en DMSO sur la croissance bactérienne en présence des billes magnétiques. Nous disposons de deux tailles de billes, les TON 4 (1 μ m) et les TON 6 (3 μ m). Après

incubation d'*E. coli* DH5 α , une plaque test a été réalisée comme montré sur la Figure V.34. Après 6 h d'incubation, les bactéries présentes dans les lignes contenant 10% de DMSO avec les TON 4 et les TON 6 n'ont pas développé de biofilm (gauche, lignes 2 et 8, Figure V.33). Dans le cas de l'incubation en présence des billes TON 6, l'inhibition du développement du biofilm a également été observé en présence de 5% de DMSO (gauche, ligne 9, Figure V.34). En revanche, après 8 h d'incubation, seules les lignes contenant 10% de DMSO sont positives (pas de développement de biofilm) que ce soit en présence des billes TON 4 ou des billes TON 6 (droite, lignes 2 et 8, Figure V.34). Nous avons également incubé **C3** afin d'obtenir des résultats préliminaires quant à son activité potentielle. Hélas, aucune inhibition de la croissance du biofilm n'a été observée contre cette souche bactérienne et dans ces conditions (composé à $1\mu\text{g mL}^{-1}$ dans 1% DMSO). On retire de cette étude préliminaire que les concentrations trop élevées de DMSO sont à éviter et que la taille des billes est un paramètre important. Nous avons décidé par la suite d'utiliser exclusivement les billes TON4 (test plus sensible) et une concentration maximale en DMSO de 5% pour cette souche.

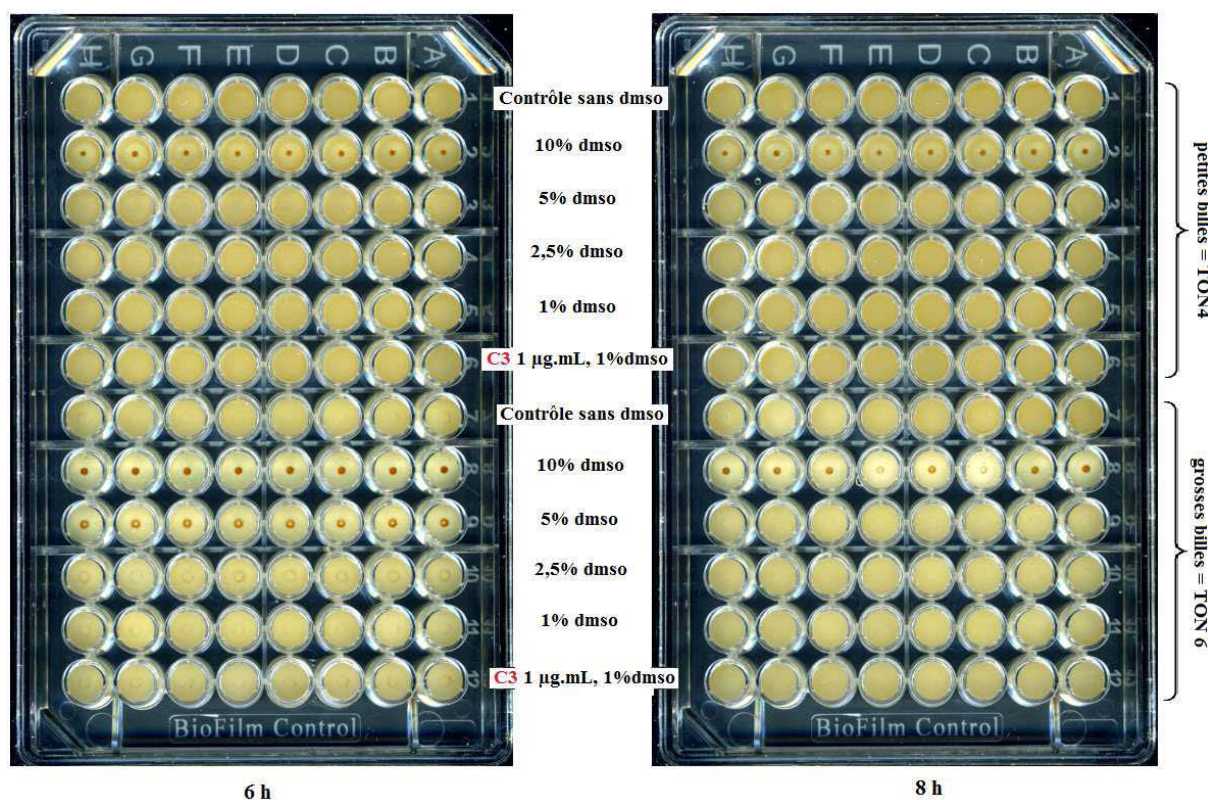


Figure V. 34: étude de l'influence du DMSO

Nous avons ensuite déterminé la concentration minimale à laquelle nos composés ont une activité antibiofilm, mais aussi antibactérienne (inhibition de croissance). Pour cela nous avons mesuré les CMI sur deux lignées bactériennes *E. coli* DH5 α et *S. aureus* dans lignes A

à D. Les lignes E à H sont le réplicat des premières lignes, mais cette fois en présence de billes magnétique TON 4 afin de déterminer les concentrations minimales pour lesquelles notre composé a une activité antibiofilm. Nous avons choisi d'incuber **C7** qui avait déjà été testé pour ces mêmes propriétés ^{33b}. La Figure V.35 montre les résultats que nous avons obtenus après aimantation, après 8 h d'incubation, sur les deux souches (la composition exacte de chaque puits est donnée dans la partie expérimentale).

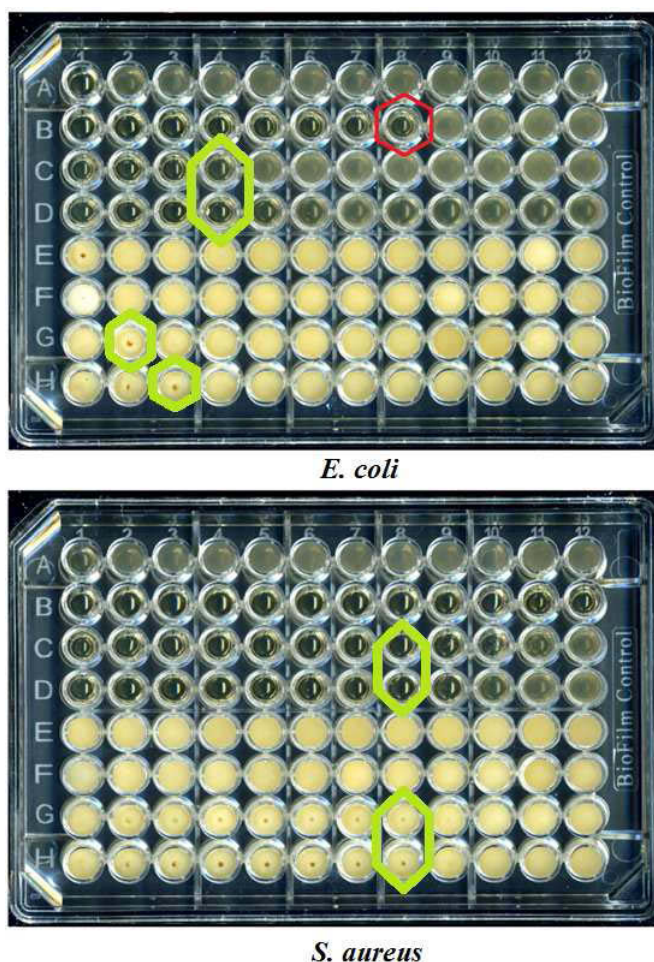


Figure V. 35: détermination des concentrations minimales

Les lignes A à D ont été incubées en absence de billes magnétiques afin de déterminer, visuellement, les CMI de **C7** et de l'ampicilline (témoin positif). Les lignes C et D nous donnent les CMI de **C7**, la différence résidant dans la concentration en DMSO qui est constante dans la ligne D (5%) et divisée par 2 de puits en puits tout au long de la ligne C. Les puits correspondant à la CMI de l'ampicilline et de **C7** sont entourés en rouge et en vert clair respectivement. Si aucune inhibition de croissance du biofilm n'a été observée pour l'ampicilline, les concentrations minimales d'inhibition du biofilm ont été entourées en vert clair pour **C7**. Chez *E.coli* (plaque du haut, Figure V.35) la CMI de l'ampicilline est de 0,78

$\mu\text{g/mL}$ (semblables aux valeurs mesurés au laboratoire antérieurement) et pour notre composé **C7** elle est de $12,5 \mu\text{g/mL}$. S'il a été montré qu'en dessous de la CMI l'ampicilline semble activer la production des biofilms chez *S. aureus*, on remarque ici que même au dessus de sa CMI cette molécule n'inhibe pas développement des biofilms bactériens alors que son activité d'inhibition de croissance est élevée.⁵¹ Chez *E. coli*, **C7** a une concentration minimale d'inhibition du biofilm de $50 \mu\text{g/mL}$ à 5% de DMSO (puits G2) et de $25 \mu\text{g/mL}$ à 5% de DMSO (puits H3). Cependant à 2.5% de DMSO **C7** n'a plus d'activité à cette concentration. Chez *S. aureus* (plaque du bas, Figure V.35) la CMI de l'ampicilline est inférieure à la gamme de concentrations que nous avons testée, c'est-à-dire inférieure à $0,05 \mu\text{g/mL}$ à 0,005% de DMSO. La CMI de **C7** est de $0,78 \mu\text{g/mL}$ à 0,078% et à 5 % de DMSO. La concentration minimale d'inhibition du biofilm est également de $0,78 \mu\text{g/mL}$ à la fois à 0,078% et à 5% de DMSO.

Cette expérience nous a permis de déterminer les concentrations en composé auxquelles nous pouvions espérer observer une activité d'inhibition de croissance chez *E. coli* et *S. aureus*. Nous avons cependant choisi de tester nos composés uniquement à $1 \mu\text{g/mL}$ chez *S. aureus* (légèrement au dessus de la CMI) à 5% en DMSO car cette souche était beaucoup plus sensible à notre composé que *E. coli*. La différence d'activité observée sur *E. coli* et *S. aureus*, à la fois pour l'ampicilline et pour **C7**, pourrait s'expliquer par la différence entre la structure et la composition chimique de leur paroi cellulaire. Les bactéries Gram positif comme *S. aureus* possèdent une paroi cellulaire contenant un peptidoglycane épais et une membrane lipidique unique, alors que les bactéries Gram négatif comme *E. coli* présentent un peptidoglycane fin localisé entre la membrane lipidique cytoplasmique et une membrane lipidique cellulaire externe.⁵² D'une manière générale les bactéries Gram + sont plus sensibles aux antibiotiques que les bactéries Gram - dont la membrane externe chargée empêche la pénétration des composés hydrophobes.

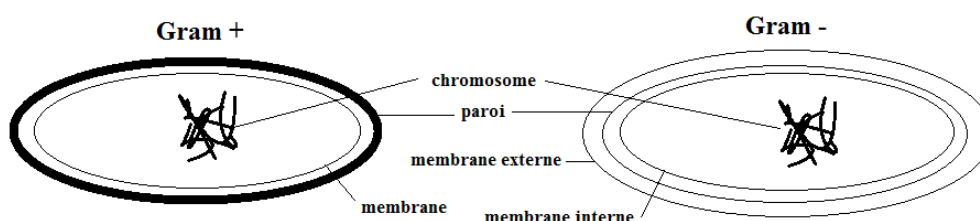


Figure V. 36: différence entre bactéries Gram + et Gram -

Ainsi, l'ensemble de nos composés a été criblé (ligands + Ag-NHC de la Figure V.33) chez *S. aureus* à la concentration indiquée ci-dessus. Les résultats à 6 h et à 8 h d'incubation sont présentés dans la Figure V.36.

Après 6h d'incubation, les bactéries « témoin » présentes dans les lignes de contrôle en présence ou en absence de DMSO à 5% (en absence de composé) ont développé des biofilms, indiqué par les résultats négatifs dans les lignes 1, 6, 7 et 12. Les ligands **L1**, **L4** et **L5** inhibent le développement du biofilm alors que leurs complexes respectifs ne semblent pas avoir d'activité dans ces conditions. Plusieurs études ont déjà montré les activités des sels d'imidazoliums d'une part mais aussi celle des 1,2,3-triazoles en tant que composés antibactériens.⁵³ En revanche **C6**, **C7** et **C8** montrent des résultats positifs nous indiquant qu'ils possèdent une activité antibiofilm (non observée pour leurs ligands respectifs).

A 8 h d'incubation les spots positifs sont nettement moins visibles à l'exception du complexe C8 où deux des quatre puits sont encore clairement positifs. Avec surprise, nous n'avons pas retrouvé l'activité de **C7** (composé qui avait été testé en CMI) après 8 h d'incubation comme sur la plaque du bas de la Figure V.37. En revanche ce composé était bien actif à 6 h dans ces conditions. Ces résultats soulignent le fait que la technique de détermination de l'activité antibiofilm utilisée ici qui présente les avantages majeurs d'être rapide, facile à mettre en œuvre et à haut débit, doit néanmoins, comme toute expérimentation microbiologique, être sujette à une optimisation rigoureuse des conditions, pour chaque souche et chaque type de composé, pour obtenir des résultats reproductibles.

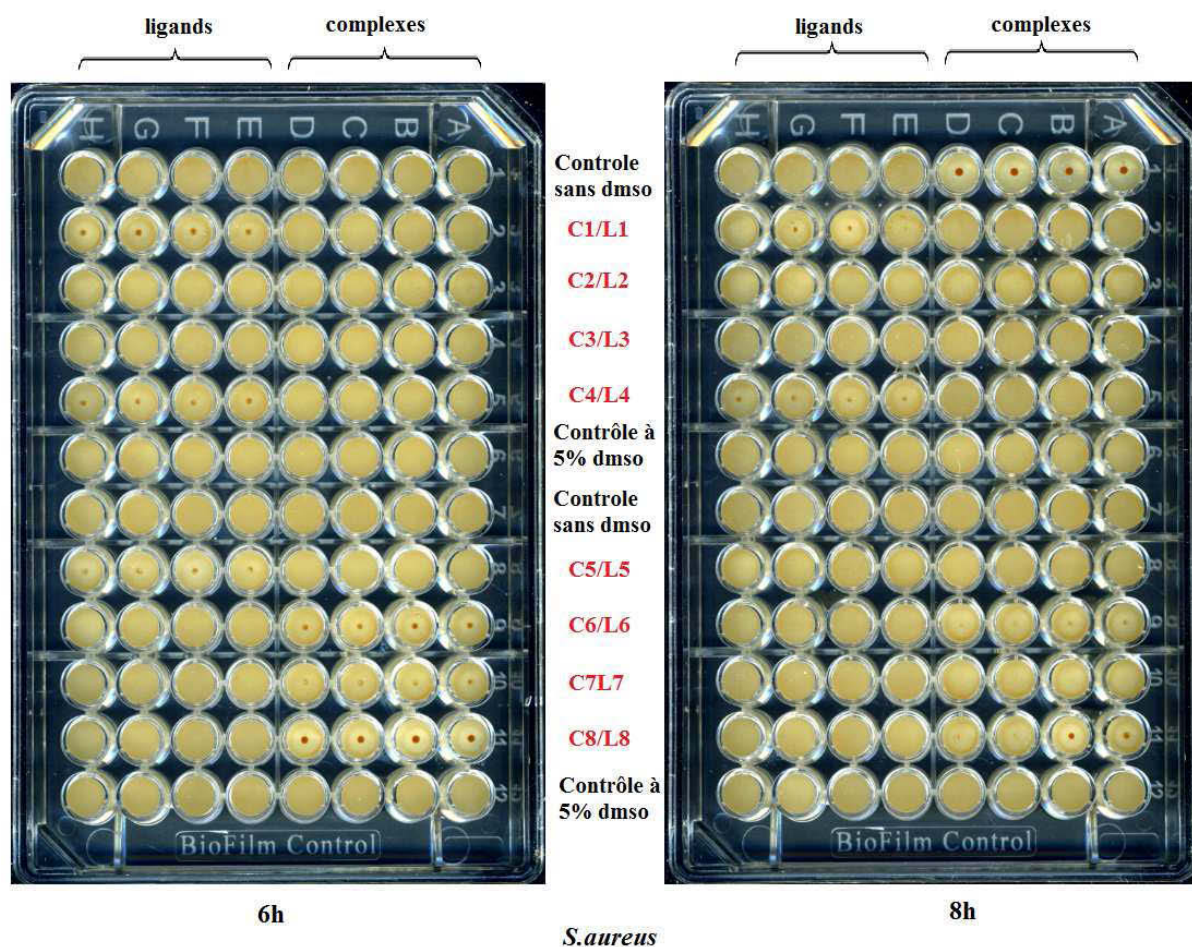


Figure V. 37: étude de l'activité anti biofilm de nos composés

Comme déjà évoqué dans la description de la méthode mise au point par BioFilm Control, après aimantation, lors de la lecture de plaque, un score est attribué à chacun des puits (donc à chacun des composés). La Figure V.38 donne les la valeur moyenne (lors de chaque expérience le même composé est ajouté dans 4 puits) des résultats générés par lecture de l'intensité des spots. La moyenne des valeurs pour les lignes contenant les « blancs » (culture + bille+5% de DMSO) a été ramenée à 0. Cela signifie qu'un composé obtenant ce score n'a aucune activité contre le développement des biofilms dans ces conditions et contre cette lignée bactérienne. 10 est le score maximal attribué à un composé qui inhiberait totalement la croissance de ce biofilm.

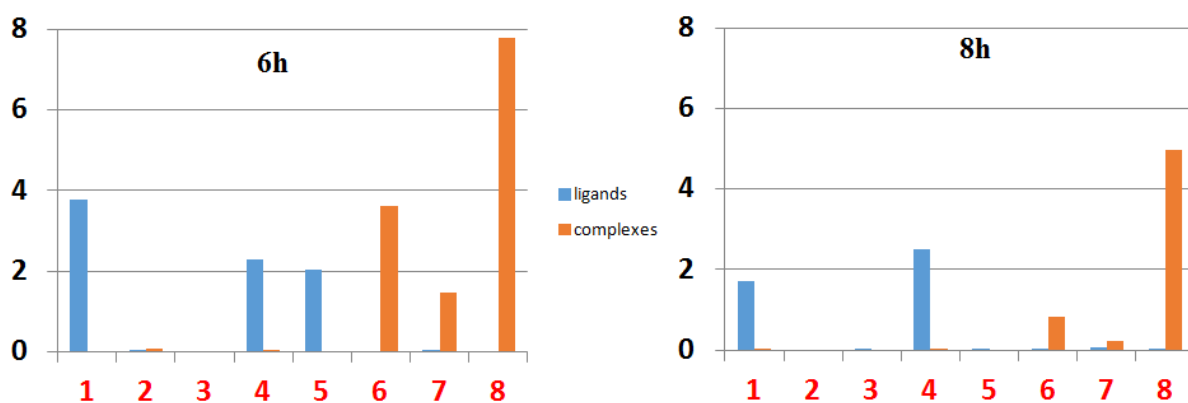


Figure V. 38: Activité antibiofilm des composés sur *S. aureus* à 6 h (gauche) et à 8 h (droite) d'incubation

Il y a une baisse d'activité importante entre 6 h et 8 h d'incubation. Une interprétation possible serait, pour les sels d'imidazolinium, une métabolisation des composés par les bactéries et, pour les complexes, si le mécanisme d'action repose bien sur la libération des ions Ag^+ , il se pourrait que la cinétique de cette libération soit telle que la concentration d' Ag^+ passe en-dessous de la CMI. Dans les deux cas, cela expliquerait une reprise de la formation du biofilm bactérien au bout d'un certain temps.

Lors d'une expérience menée en parallèle, nous avons réalisé les antibiogrammes de l'ensemble de nos composés sur *S. aureus* et *E. coli*. Pour cela nous avons déposé 10 μL d'une solution à 1 mg/mL, soit 10 μg , sur des disques de diamètre 6mm que nous avons déposé sur une boîte de Petri préalablementensemencées avec chacune des souches. Ces boîtes ont été incubées à 37°C pendant 20 h. Aucune activité d'inhibition de croissance n'a été observée sur la souche *E. coli*, probablement pour les raisons déjà évoquées de la présence de sa membrane externe. Le Tableau V.6 donne les valeurs de diamètre d'inhibition de croissance que nous avons mesuré après 20 h d'incubation pour l'ensemble de nos composés sur *S. aureus*.

Tableau V. 6 : valeurs diamètre d'inhibition de croissance des composés sur *S. aureus*

Diamètre d'inhibition (mm) ligands		C Diamètre d'inhibition (mm) complexes	
L1	9	C1	7
L2	16	C2	7
L3	nulle	C3	nulle
L4	9	C4	nulle
L5	8	C5	nulle
L6	17	C6	7
L7	16	C7	8
L8	17	C8	10

Le diamètre d'inhibition de croissance est la mesure du diamètre de la zone limpide dépourvue de bactéries (6mm de pastille comprise). Quand aucune inhibition n'a été observée, la CMI est marquée comme nulle.

Avant d'interpréter ces résultats il est nécessaire de garder à l'esprit un facteur ayant une grande influence sur l'activité des composés, leur diffusion sur le milieu de culture. Les complexes Ag-NHC testés lors de cette campagne sont des composés lipophiles, leur dépôt, ainsi que celui des ligands, a été réalisé à partir d'une solution stock dans le DMSO. Le milieu de culture bactérien étant principalement composé d'eau, une activité supérieure dans le cas des sels d'imidazolium (composés ioniques) que dans celui les complexes d'argent neutres pourrait être due à une plus faible diffusion des complexes dans la gélose. Un autre critère important est la quantité de produit que nous avons déposé sur les pastilles. Les diamètres d'inhibition des Ag-NHC rapportés dans la littérature sont donnés pour des quantités de produits déposés allant d'un facteur de 5 à 25 fois supérieures aux nôtres. Nous avons donc été agréablement surpris d'observer une telle activité, notamment pour les sels d'imidazolium **L2**, **L6**, **L7** et **L9**, les trois derniers ne présentant pas d'activité sur biofilm (voir ci-dessus).

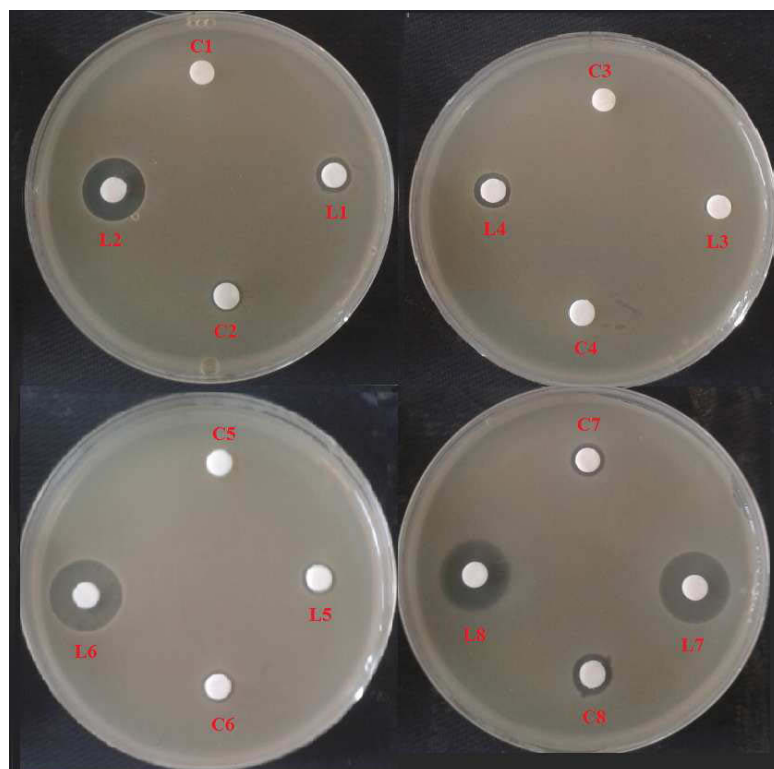


Figure V. 39 : antibiogramme de l'ensemble des composés. *S. aureus*, dépôt de 10 μ g de composé.

Il est important de souligner que ces résultats préliminaires n'ont été réalisées qu'une seule fois et qu'il est donc nécessaire de continuer cette étude en commençant par refaire les mesure de CMI, d'activité antibiofilm et d'inhibition de croissance.

L'ensemble de ces résultats nous indique que nos composés ont une activité antibactérienne d'inhibition du développement du biofilm bactérien et/ou de la croissance bactérienne en solution. Etant limités par la solubilité de cette famille de complexes Ag-NHC, nous souhaitons maintenant étudier l'activité potentielle d'une famille de composés, cette fois-ci hydrosolubles. Dans ce cas nous pourrions nous affranchir de l'utilisation de DMSO lors des tests antibactériens et donc pallier à un biais non négligeable lié à l'effet de ce solvant. Il est à noter que dans la publication précédente de l'équipe,^{33b} des complexes hydrophiles avaient été testés, mais en présence de DMSO. A la lumière des résultats décrits dans ce chapitre, une nouvelle campagne de tests de complexes hydrophiles en milieu purement aqueux sera entreprise prochainement.

3. Complexes métal-NHC et cyclodextrines

Contexte

Grâce à un financement de la Région Auvergne et à une collaboration mise en place avec Sylvain Roland, de l'Université Paris VI, j'ai pu intégrer l'équipe glycochimie organique, biologique et supramoléculaire (GOBS) dirigée par le professeur Matthieu Sollogoub, de mi-août à fin novembre 2013. Le but de cette collaboration portait sur l'étude d'interaction covalente ou non d'Ag-NHC avec des α -cyclodextrines natives pour pallier à l'insolubilité de certains nos composés. Ces composés ou adduits supramoléculaires solubles pourraient alors être testés en tant qu'antibactériens. Le premier avantage dans une étude sur de tels composés serait qu'ils permettraient de s'affranchir de l'utilisation de DMSO lors des tests biologiques.

Les cyclodextrines (CD), découvertes en 1891 par Villiers,⁵⁴ sont des oligosaccharides cycliques composés de sous-unités glucopyranose liés en α -1,4 (6 sous-unités : alpha cyclodextrine, 7 sous-unités : bêta cyclodextrine, 8 sous-unités : gamma cyclodextrine) **V.92**, Figure V.40, $n=1, 2$ et 3 respectivement). Ces composés présentent deux cols (primaire et secondaire) et une cavité hydrophobe (Figure V.36).

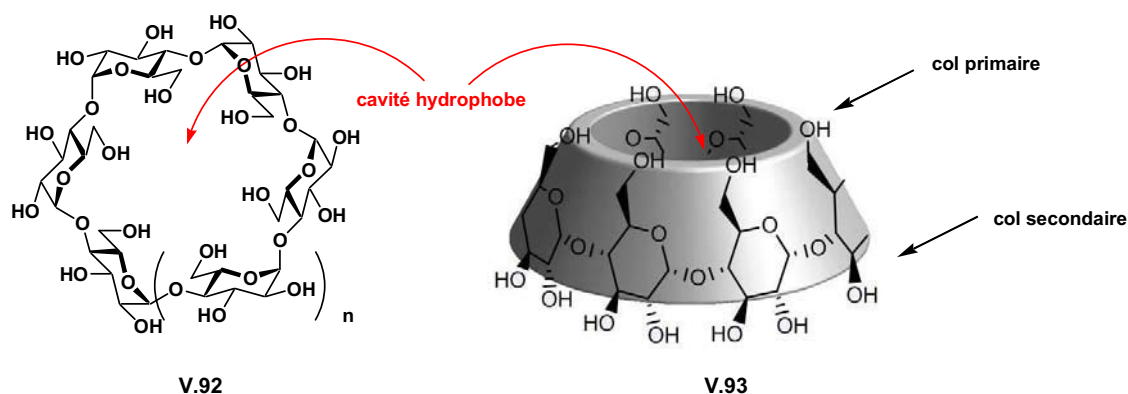


Figure V. 40: Structure des cyclodextrines

Cette cavité possède la capacité de pouvoir accueillir un invité et former avec celui-ci des liaisons non-covalente de type van der Waals ou hydrophobes. Cet ensemble, appelé un complexe d'inclusion, va permettre, pour le composé inclus, l'invité, une meilleure solubilité dans des solvants protiques et polaires. La biocompatibilité des cyclodextrines a permis une large gamme d'applications. Il y a de nombreux exemples dans la littérature d'inclusion de composés, pour la plupart aromatiques. Les applications sont diverses allant des pesticides,

aux médicaments,⁵⁵ en passant par les comprimés de nicotine et les sprays désodorisants.⁵⁶ Des médicaments résultant de molécules actives incluses dans des cyclodextrines sont déjà commercialisés que ce soit pour les propriétés solubilisantes de ces dernières,⁵⁷ ou pour leur capacité à masquer le mauvais goût d'autres comprimés administrés oralement.⁵⁶ L'augmentation de la solubilité du médicament peut aller jusqu'à un facteur 10^5 avec des cyclodextrines modifiés.⁵⁸

Des exemples de fonctionnalisation covalente conduisant à l'inclusion de NHC d'argent ont déjà été publiés par l'équipe du professeur Sollogoub⁵⁹ mais, à notre connaissance, aucune inclusion non covalente de métallocarbènes n'a été rapportée dans la littérature.

Protocoles d'inclusion

Les méthodes d'inclusion étant très nombreuses, seules les plus employées seront décrites ici. La méthode de co-précipitation consiste à dissoudre la cyclodextrine en milieu aqueux concentré et à chaud. L'invité est ensuite ajouté à la solution et la température est abaissée lentement, le composé d'inclusion précipite alors. Une deuxième méthode, souvent rencontrée est le malaxage/pétrissage d'un mélange de cyclodextrine et d'invité avec un petit volume d'eau. Le complexe d'inclusion est récupéré après évaporation de l'eau. Enfin, la stratégie que nous avons choisie consiste à dissoudre, séparément, la cyclodextrine dans l'eau, et l'invité dans un solvant organique miscible (solvant alcoolique). Ces solutions sont alors mélangées et agitées pendant 12 h puis le complexe d'inclusion est obtenu après évaporation des solvants (et, dans notre cas, lyophilisation de l'eau résiduelle).

Thermodynamique

Pour une meilleure compréhension de la nature et de la force de l'interaction non-covalente s'opérant entre l'hôte et l'invité, les paramètres thermodynamiques peuvent être déterminés. Ces paramètres thermodynamiques sont représentés par la variation de l'enthalpie standard ($\Delta_{\text{incl}}H^\circ$), la variation de l'énergie libre ($\Delta_{\text{incl}}G^\circ$) et la variation de l'entropie standard ($\Delta_{\text{incl}}S^\circ$).⁵⁷ La constante d'association hôte-invité, K , est en général déterminée par des expériences de titrages dans lesquels les changements de propriétés physico-chimiques sont observés spectroscopiquement (absorbance ou déplacements chimiques en RMN)⁶⁰. Les valeurs de K sont largement dépendantes de l'hydrophobicité, de la taille et de la forme de

l'invité ainsi que de la taille de la cyclodextrine étudiée. Des titrages calorimétriques permettent d'accéder en plus à la variation d'enthalpie standard, et donc, indirectement à la variation d'entropie. Les relations bien connues suivantes seront utilisées :

$$\Delta_{\text{incl}}G^\circ = -RT \cdot \ln(K)$$

$$\Delta_{\text{incl}}G^\circ = \Delta_{\text{incl}}H^\circ - T\Delta_{\text{incl}}S^\circ$$

Etude expérimentale de l'inclusion d'ions imidazolinium et de complexes Ag-NHC

Le projet de cette collaboration avait pour but l'inclusion non covalente de nos complexes Ag-NHC non symétriques modifiés avec des chaînes alkyles dans la cavité hydrophobe des α -cyclodextrine natives ($\alpha\text{CD}_{\text{OH}}$).

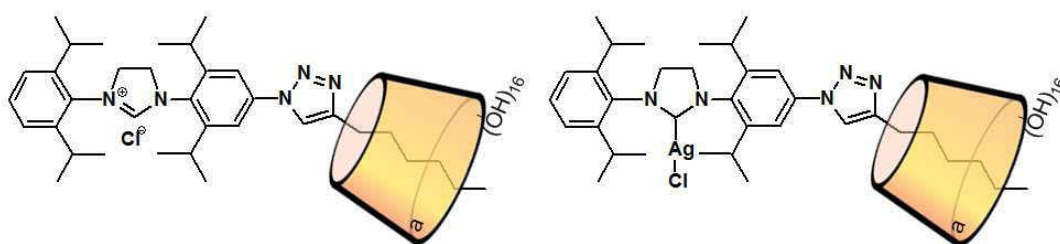


Figure V. 41 : Inclusion de **V.94** et **V.95** dans la $\alpha\text{CD}_{\text{OH}}$.

Pour les expériences d'inclusion nous avons choisi la chaîne pentyle déjà présentée dans la partie précédente ; ce sel d'imidazolinium non symétrique ainsi que son complexe d'argent correspondant a été obtenu par pré-fonctionnalisation.

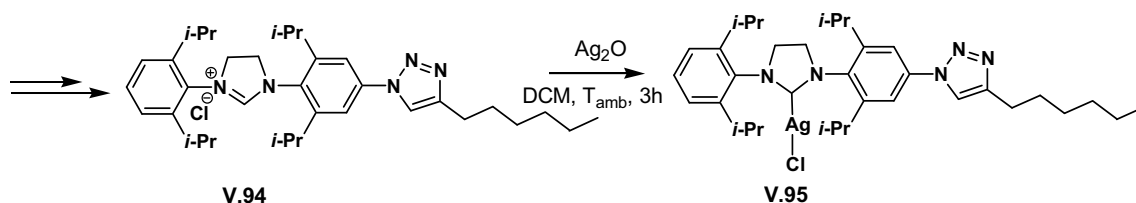


Figure V. 42 : Synthèse de **V.95**

Notre étude a débuté par l'étude de l'inclusion de **V.94** en raison de sa meilleure solubilité dans l'eau et le méthanol que le complexe Ag-NHC correspondant. En effet, **V.94** est suffisamment soluble pour pouvoir être caractérisé par RMN du proton dans D_2O (Figure V.44). Ceci est très intéressant puisque l'inclusion dans la cavité de la cyclodextrine entraîne

un déplacement des signaux à la fois de l'invité et de la cyclodextrine. Nous avons alors pu observer les variations de déplacements chimiques causés par l'ajout d'une quantité croissante de $\alpha\text{CD}_{\text{OH}}$ sur le sel **V.94**. Les conditions expérimentales du titrage sont résumées dans la Figure V.43. Comme indiqué sur cette figure, **V.94** a été ajouté à la solution de cyclodextrine afin de réaliser l'expérience à concentration constante en sel. Cette précaution est importante afin de faciliter le traitement des données.

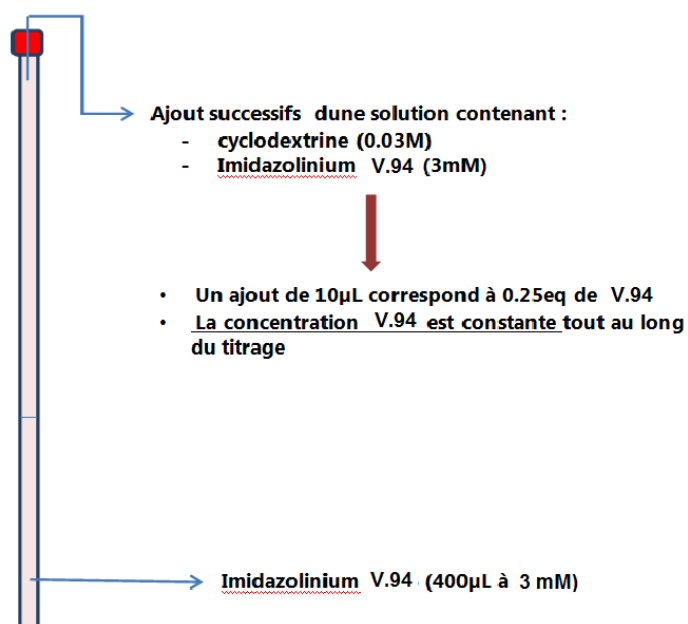


Figure V. 43 : Conditions expérimentales pour le titrage par RMN

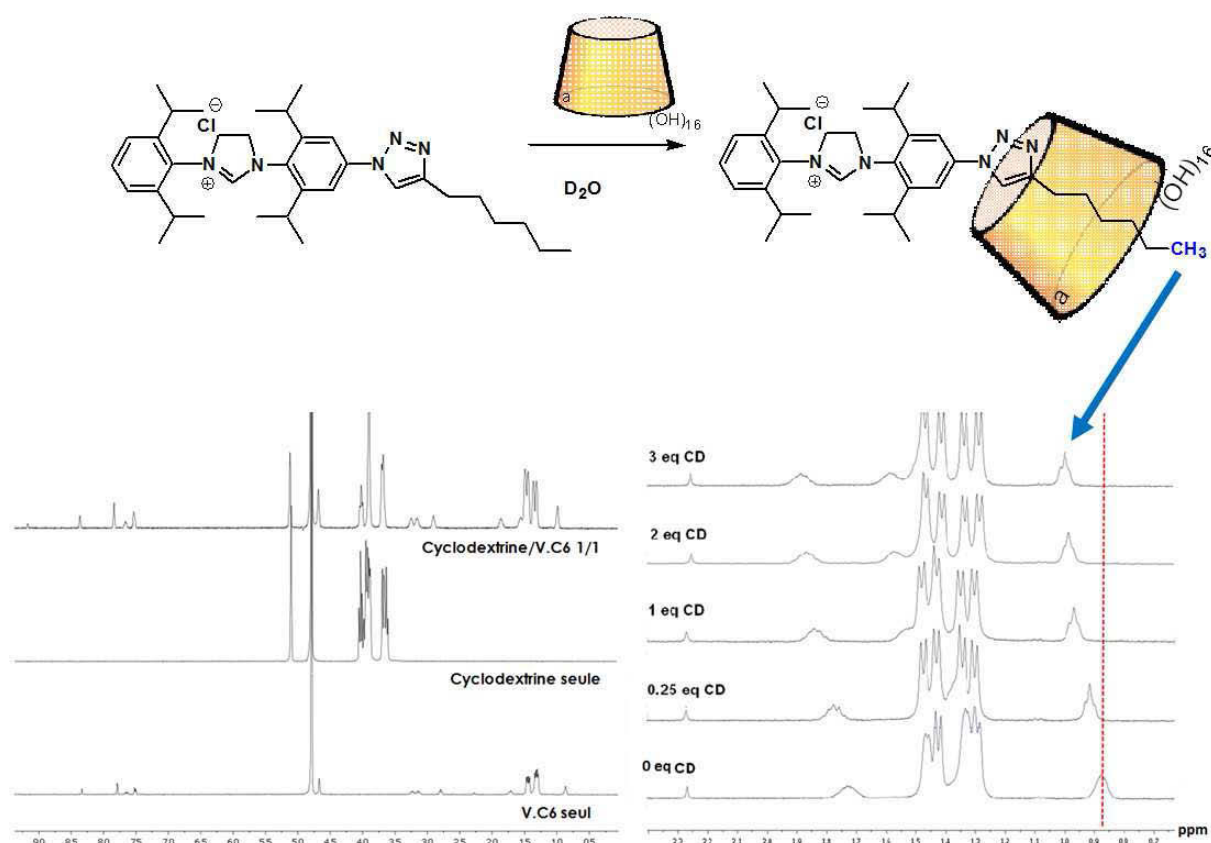


Figure V. 44: Variation des déplacements chimiques lors de l'inclusion

Après l'ajout de cyclodextrine sur **V.94**, nous avons pu observer un décalage des signaux à la fois du sel mais aussi de la cyclodextrine, nous indiquant l'inclusion de notre composé dans la cavité (Figure V.44).

Une autre étude en RMN 2D TROESY nous a permis d'étudier les interactions entre les protons portés par **V.94** et ceux portés par la cyclodextrine à l'intérieur de la cavité. La Figure V.45 montre la carte globale obtenue lors de cette étude. Les protons contenus dans la cavité de la $\alpha\text{CD}_{\text{OH}}$ sont nommés H_5 (coté col primaire) et H_3 (coté col secondaire). Des corrélations entre les protons portés par la chaîne alkyle (entourés en rouge) de **V.94** et H_3/H_5 nous confirment que l'interaction observée lors des études de titration en RMN 1D est bien une inclusion dans la cavité de la CD.

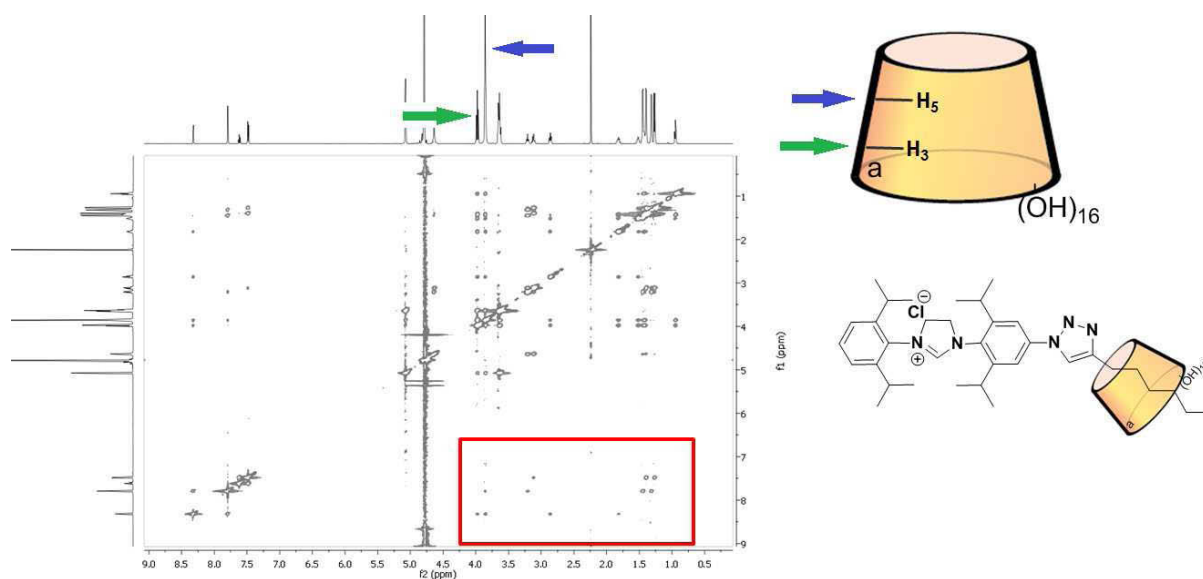


Figure V. 45 : Spectre TROESY du complexe d'inclusion

Un agrandissement de la zone des protons aromatiques de **V.94** nous donne des indications sur l'orientation de la cyclodextrine. Comme nous pouvons le voir dans la Figure V.45, alors que le proton du triazole corrèle autant avec H_5 qu'avec H_3 , les pics croisés de corrélation entre les protons aromatiques du noyau diisopropylphényle ne sont pas identiques. La corrélation de $CH_{\text{aro}}-H_5$ est visiblement moins intense que celle de $CH_{\text{aro}}-H_3$. Cette observation nous indique que l'inclusion de **V.94** a lieu par le col primaire de la CD.

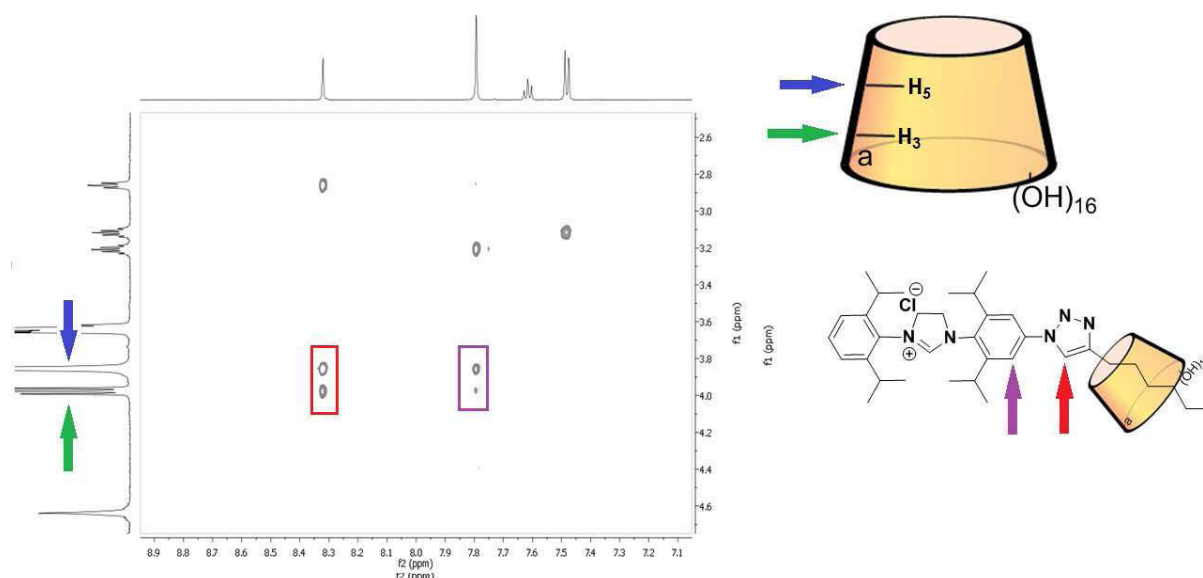


Figure V. 46 : Zoom sur la corrélation des protons aromatiques

Nous avons utilisé la méthode des variations continues (ou méthode de Job) pour déterminer la stœchiométrie de l'inclusion. Pour cela, après ajout de 6 équivalents de cyclodextrine, par fractions de 0,25 puis 0,5 équivalents, nous avons pu tracer la courbe

présentée dans la Figure V.47. Cette courbe représente la variation du déplacement chimique d'un signal précis en fonction de la fraction molaire de cyclodextrine, le sommet se situant à la fraction en cyclodextrine de 0,5 nous avons pu conclure à une stœchiométrie de 1 pour 1 pour l'inclusion.

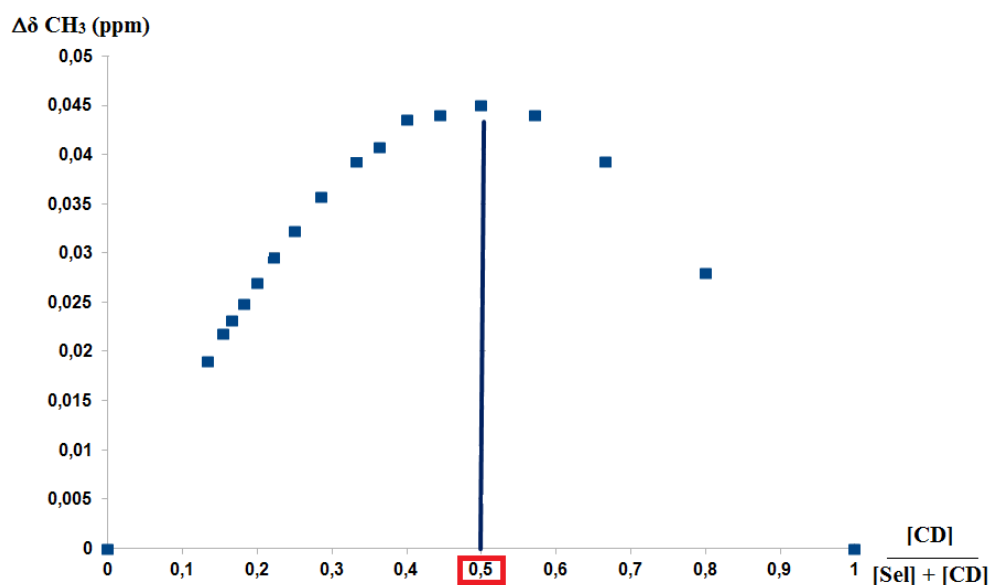


Figure V. 47: Méthode des variations continues, données extraites de spectres RMN 1H (avec 32k points par spectre).

Ces mesures de déplacement chimique nous ont également permis de tracer la courbe présentée dans la Figure V.48 et d'approcher les données expérimentales par un modèle, nous permettant d'extraire la constante d'association. La méthode d'ajustement est décrite ci-après.

Ajustement ou fitting

Nous utiliserons les notations suivantes :

K = constante d'association

$\delta(O)$ = déplacement chimique initial du CH₃

$\Delta\delta_{inf}$ = Variation du déplacement maximal pour une inclusion totale (soit une concentration infinie en cyclodextrine) par rapport à $\delta(O)$

$\delta(x)$ = Déplacement observé en RMN à x ajout de CD

$[SelCD]^x$ = concentration en complexe à l'ajout x

$[sel]^x$ = concentration en imidazolium (non inclus).

$[sel]_0$ = concentration totale en imidazolium : *constante tout au long de*

l'expérience : $[Sel]_0 = [sel]^x + [SelCD]^x$

La constante d'association est donnée par la relation suivante :



Pour déterminer cette constante, nous nous sommes basés sur la quantité de CD ajoutée et sur le $\Delta\delta(\text{ppm})$ observé pour le signal du CH_3 , à chaque ajout. Une fonction $\Delta\delta(x)$ reproduisant ces mesures a alors été construite incluant K_{aff} et δ_{inf} . La variation du déplacement chimique (par rapport à $\delta(\text{O})$) mesurée correspond à la fraction molaire en SelCD :

$$\Delta\delta(x) = \frac{[\text{SelCD}]_x}{[\text{Sel}]_0} \times \Delta\delta_{\text{inf}}$$

Il faut donc trouver $[\text{SelCD}]_x$ qui nous est donné par K :

$$[\text{SelCD}]_x = K \times [\text{Sel}]_x \times [\text{CD}]_x$$

avec :

$$[\text{SelCD}]_x + [\text{Sel}]_x = [\text{Sel}]_0$$

$$[\text{CD}]_x + [\text{SelCD}]_x = [\text{CD}]_{\text{tot}}$$

D'où :

$$[\text{SelCD}]_x = K \times \{[\text{Sel}]_0 - [\text{SelCD}]_x\} \times \{[\text{CD}]_{\text{tot}} - [\text{CD}]_x\}$$

$$[\text{SelCD}]_x = K \times [\text{SelCD}]_x^2 - K \times [\text{SelCD}]_x \times \{[\text{Sel}]_0 + [\text{CD}]_{\text{tot}}\} + K \times [\text{Sel}]_0 \times [\text{CD}]_{\text{tot}}.$$

$$K \times [\text{SelCD}]_x^2 - K \times [\text{SelCD}]_x \times \{[\text{Sel}]_0 + [\text{CD}]_{\text{tot}}\} + K \times [\text{Sel}]_0 \times [\text{CD}]_{\text{tot}} - [\text{SelCD}]_x = 0.$$

D'où :

$$K \times [\text{SelCD}]_x^2 - \{K \times ([\text{Sel}]_0 + [\text{CD}]_{\text{tot}}) + 1\} \times [\text{SelCD}]_x + K \times [\text{Sel}]_0 \times [\text{CD}]_{\text{tot}} = 0$$

Qui est une équation du second degré dont les deux racines nous sont données par :

$$[\text{SelCD}]_x = \frac{-b \pm \sqrt{b^2 - 4ac}}{2a}$$

Avec :

$$a = K ; b = \{K \times ([Sel]_0 + [CD]_{tot}) + 1\} \text{ et } C = K \times [Sel]_0 \times [CD]_{tot}$$

Nous avons donc une expression de la concentration en complexe d'inclusion (après chaque ajout de cyclodextrine) en fonction de K , $[Sel]_0$ et $[CD]_{tot}$: $\Delta\delta(x) = \frac{[SelCD]_x}{[Sel]_0} \times \Delta\delta_{inf}$.

Nous construisons une fonction écart entre valeurs mesurées et calculées de déplacement chimique

Ecart = $\sum \{\Delta\delta(x) - \Delta\delta(\text{mesuré})\}^2$ que nous cherchons à minimiser en utilisant le logiciel libre GNUPLOT.

Nos calculs montrent qu'une bonne convergence est obtenue uniquement pour la racine $[SelCD]_x = \frac{-b - \sqrt{b^2 - 4ac}}{2a}$ avec comme paramètre de départ $\Delta\delta_{inf} = 0.13$ et $K=1500$.

Les valeurs calculées sont $K=1638 \pm 223$ (13.7%) et $\Delta\delta_{inf} = 0.148 \pm 0.0029$ (1.9%). Pour déterminer la fiabilité de cet ajustement, nous avons testé toutes ses valeurs de départ pour la constante d'équilibre de 100 à 2500, avec un pas de 10. Tous nos calculs ont convergé vers la valeur ci-dessus.

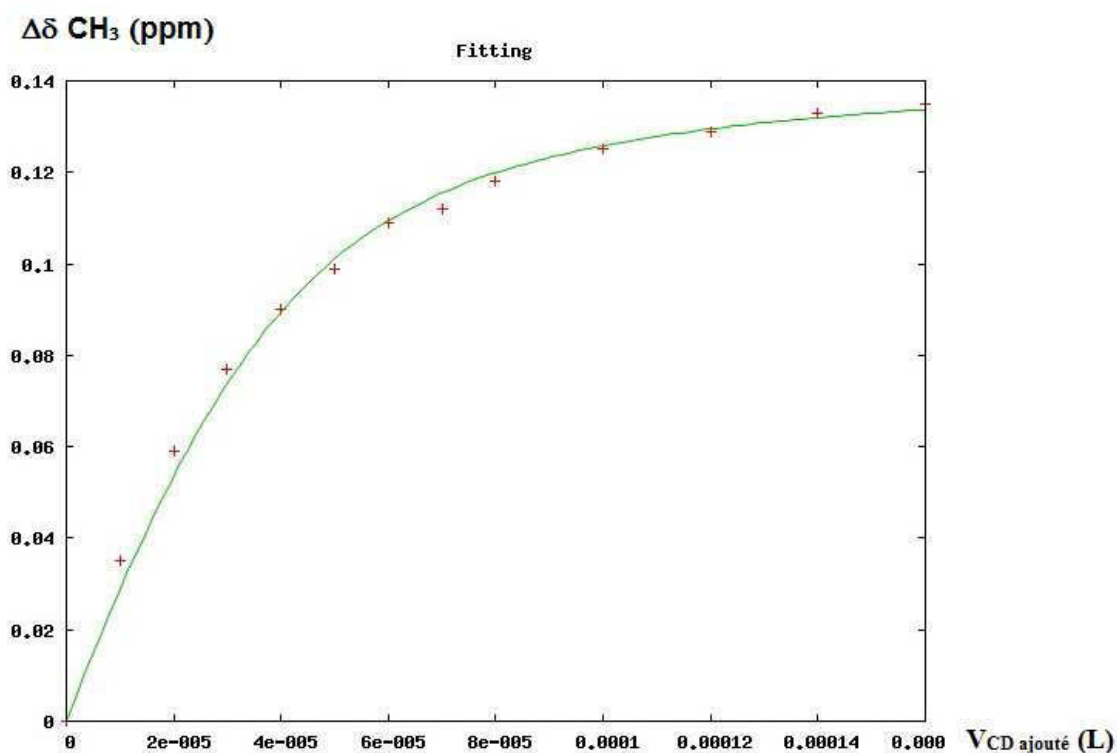


Figure V. 48: Courbe obtenue par ajustement des données

Par la suite, nous avons voulu déterminer l'ensemble des paramètres thermodynamiques relatifs au phénomène d'inclusion de **V.94** dans la cavité de la CD. Pour cela nous avons réalisé des expériences de titration calorimétrique isotherme avec un appareil qui a été gracieusement mis à disposition par l'équipe Thermodynamique et Interactions Moléculaires de l'ICCF, comme présentée dans la Figure V.49.

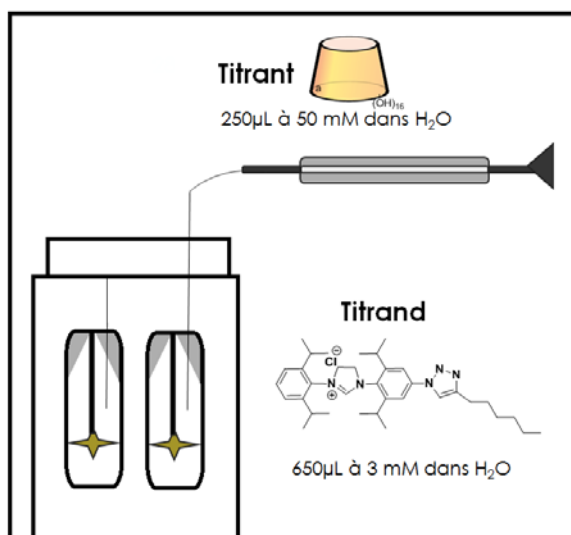


Figure V. 49 : Expérience d'ITC

En mesurant l'énergie nécessaire pour maintenir la température de la cuve de travail égale à celle de la cellule de référence lors d'injection séquentielles de CD sur **V.94** nous avons pu obtenir le graphique suivant où l'évolution de la quantité de chaleur par litre est donné en fonction du ratio CD/V_{tot} .

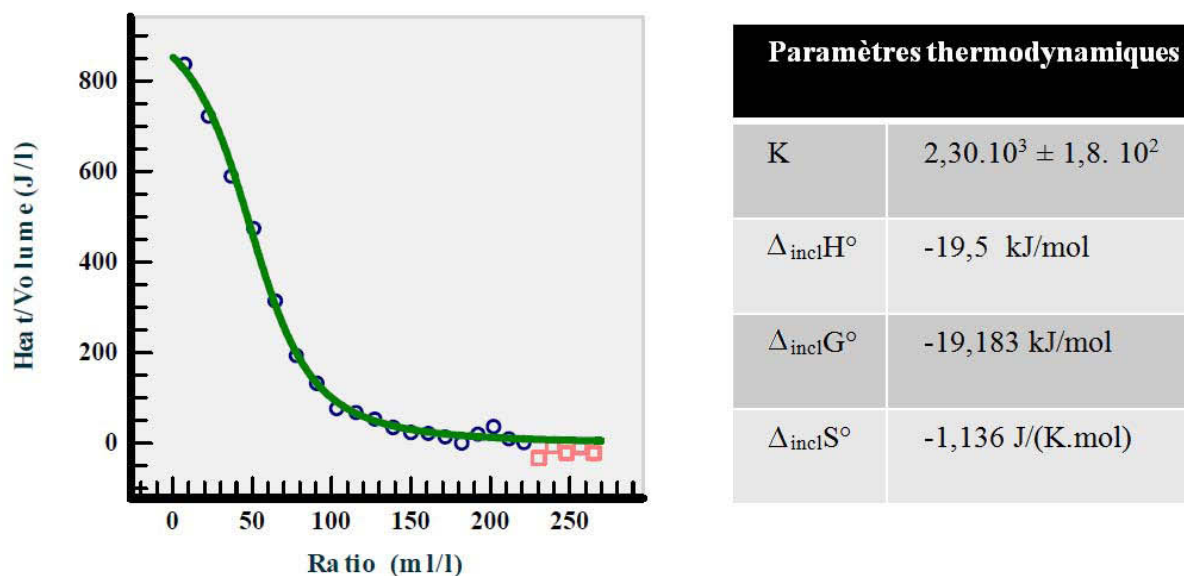


Figure V. 50: gauche : valeurs intégrées de la chaleur d'inclusion lors du titrage. Le calcul a été réalisé avec les points en bleu ; droite paramètres thermodynamiques déterminés par ITC

Nous avons alors pu constater que les constantes d'association trouvées par les méthodes de titration, par RMN du proton et par calorimétrie isotherme sont du même ordre de grandeurs 1640 et 2300.

Après cette étude sur l'inclusion du précurseur **V.94** nous avons voulu réaliser les mêmes expériences sur le complexe Ag-NHC correspondant **V.95**. En appliquant le même protocole de titrage RMN, nous n'avons pas été en mesure d'observer une inclusion du complexe Ag-NHC, sans doute en raison de son insolubilité.

Nous avons alors essayé de réaliser l'inclusion dans un mélange homogène méthanol/eau mais le carbène d'argent est également trop peu soluble dans ce mélange. Nous nous sommes alors tournés vers un mélange ternaire homogène eau/dichlorométhane/méthanol dans des proportions volumique de 1/1/2. Après agitation pendant 16 h du complexe **V.95** et de la CD et évaporation des solvants, le spectre RMN dans le D₂O nous a permis d'observer les signaux des protons du complexe d'argent (Figure V.51).

Des travaux préliminaires sur la fonctionnalisation covalente de $[Ag(SIPr)Cl]$ directement sur l'alpha cyclodextrine native préalablement fonctionnalisée avec un groupement alcyne ont également été entrepris. Les résultats obtenus ne sont le fruit que de quelques expériences isolées nous laissant penser que la stratégie montrée dans la Figure V.53 devrait être réalisable.

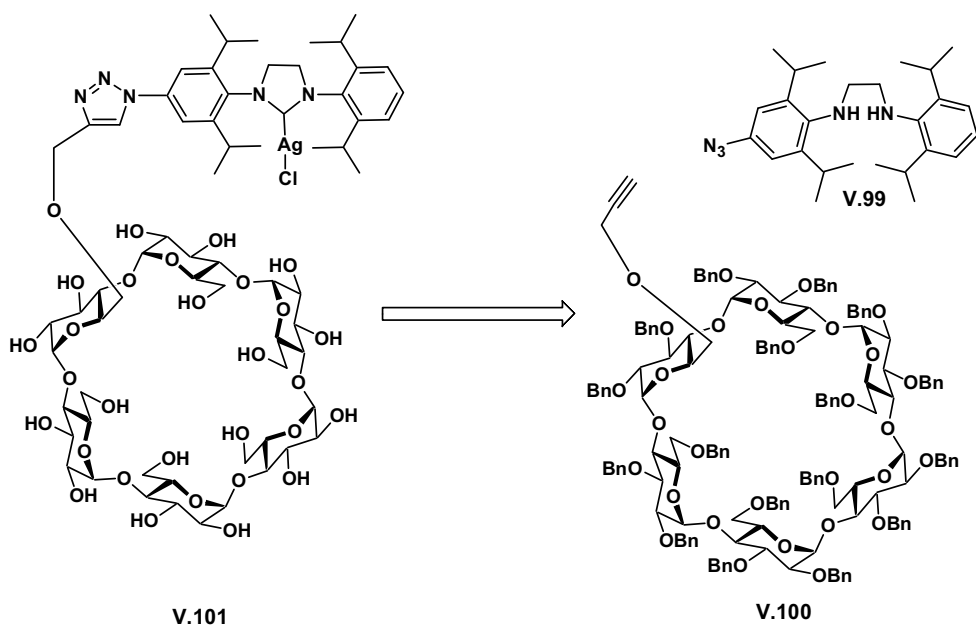


Figure V. 54: rétrosynthèse pour la formation de **V.101**

Après *per*-benzylation d'une α -cyclodextrine native, la déprotection sélective d'un des alcools primaires, par une méthode développée par l'équipe GOBS, permet l'accès au composé **V.102** (**V.102** a été synthétisé par leur équipe, Figure V.55).⁶² Une méthode, également développée par l'équipe GOBS, nous a permis d'accéder à **V.100** après substitution électrophile de l'alcoolate (formé par réaction avec l'hydruure de sodium) sur le bromure propargylique. Après purification, ce produit a été engagé en réaction de CuAAC avec l'amine non symétrique **V.99**. La réaction a été réalisée à haute dilution; Une indication de la formation de **V.103** est fournie par l'observation en RMN ^1H d'un singulet caractéristique du triazole, mais, hélas, en présence d'autres produits (partie expérimentale).

La suite de la synthèse, non réalisée, qui pourrait nous permettre d'accéder au produit **V.101** est donnée dans la Figure V.55. Après cyclisation dans les conditions classiques de **V.103** la cyclodextrine serait débenzylée en condition douces, par hydrogénation dans le méthanol en présence de palladium sur charbon. La métallation de **V.104** dans les conditions décrites dans la partie II.3, c'est-à-dire par le réactif de Tollens, soit dans l'eau soit dans un mélange éthanol/eau nous permettrait certainement d'obtenir **V.101** (Figure V.55).

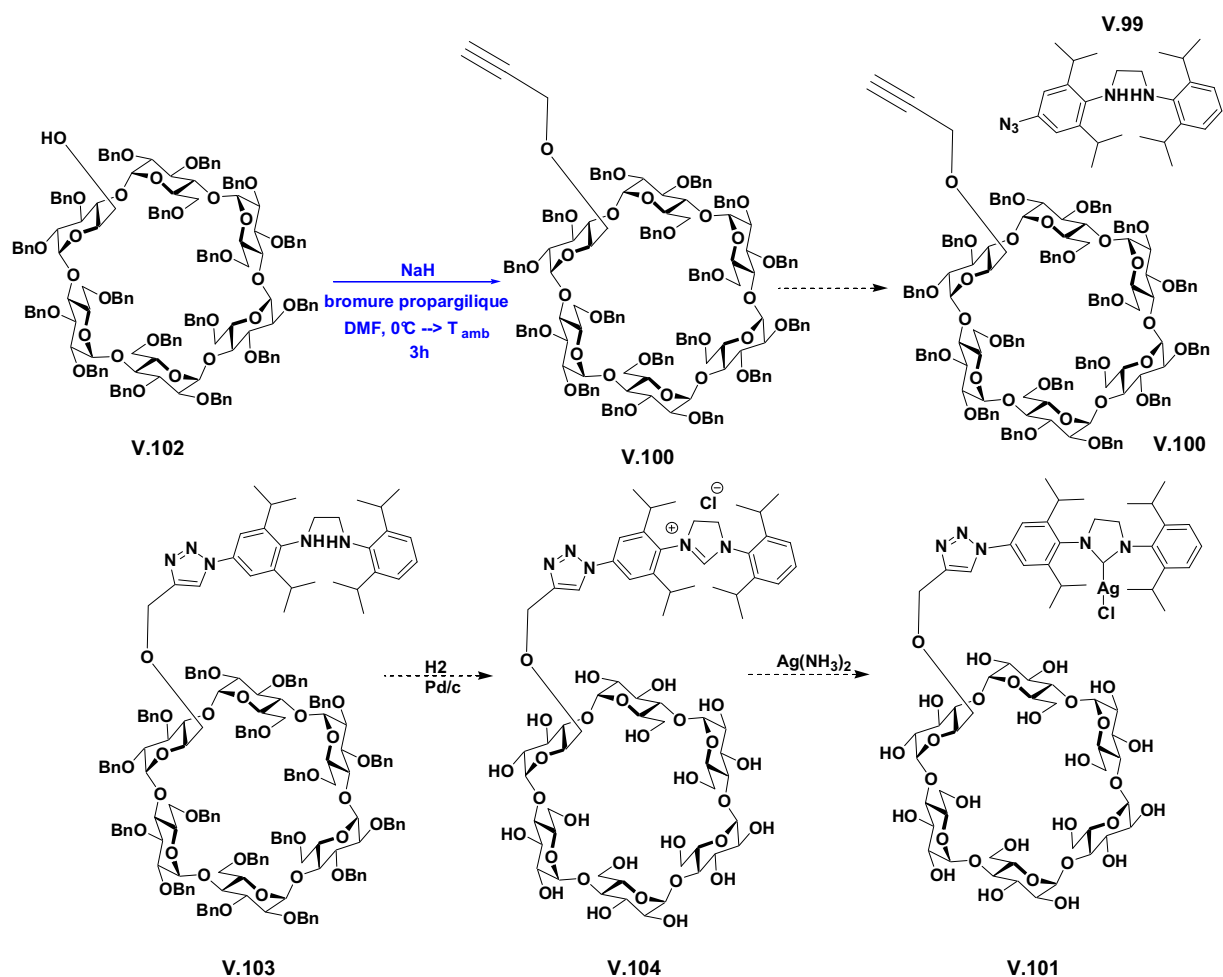


Figure V. 55 : proposition de synthèse pour la synthèse de V.101

Une fois ces composés obtenus (V.97, V.98, V.104 et V.101) nous avons l'intention de tester leur efficacité en tant que composé antibiofilm et/ou bactéricide.

4. Partie expérimentale

General methods

Instrumentation

Nuclear Magnetic Resonance (NMR) spectra were measured in deuterated solvents (CDCl₃, D₂O, CD₃OD, DMSO-d₆, acetone-d₆) on a Bruker AC-400 spectrometer, operating at 400 MHz for ¹H and at 100 MHz for ¹³C or a Bruker AC-500 spectrometer operating at 500 MHz for ¹H. Residual solvent signals were used as internal reference. Chemical shifts (δ) are reported in ppm, coupling constant values (*J*) are given in Hertz (Hz).

Infrared spectra (IR) IR spectra were recorded on a Shimadzu Fourier Transform Infra Spectrophotometer FTIR-8400S. Wavenumbers ($\tilde{\nu}$) are expressed in cm^{-1}

High Resolution Mass Spectra (HRMS): Electrospray (positive mode) high-resolution mass spectra were recorded on a Q-TOF micro spectrometer (Waters), using internal (H_3PO_4) and external lock masses (leucine enkephalin $[\text{M} + \text{H}]^+$: $m/z = 556.2766$).

Cristallographic studies on single crystals were performed by Malika El-Ghozzi, Daniel Avignant (ICCF) and Régis Guillot (ICMMO).

Elementary analyses were performed by Sandrine Adach from Université de Lorraine on a Flash EA 1112 (ThermoFinnigan).

Chemicals and solvents

All the solvents were used as received except in the case of Ag-NHCs complexes for which dichloromethane was stirred on an large amount of sodium carbonate prior to utilisation.

Part 1. a.

Catalysis experiments presented in the Table V.I were performed as follows: benzyl azide (2 mmol) was suspended in 4 mL of a mixture of *tert*-butanol-water (1:1). Alkyne (2 mmol) and the catalyst (0.01 mmol, 0.5 mol-%) were added, and the suspension was stirred 4 h at 60°C. The products were isolated by filtration, washed with mother liquor and 2 mL of *tert*-butanol-water (1:1) and finally dried under *vacuo*. ^1H NMR analysis indicated that the isolated solids were pure cycloaddition products in all cases.

Part 1. b.

NMR kinetics presented in Figure V.12 and V.13 were performed as follows: 10 mg of azido-tyrosine **V.6** (48 μmol , 1 eq) was dissolved in 1.6 mL of HEPES buffer (containing 24 μmol of reference compound **V.39**, 0.5 eq) and 400 μL of D_2O . Then, 200 μL the catalyst solution/suspension (catalyst in H_2O at 2.4 mM) was added and the first spectrum was recorded as soon as possible (typically, after 3 minutes). Spectra were recorded every 5 minutes. The reaction performed at 298K.

Determination of solubility of complexes presented in **Table V.5**: suspensions of complexes in water ($\sim 5\text{mL}$) were undissolved was clearly visible were stirred for 3 hours. They were filtered on a 0.2 μm nylon membrane resulting in a limpid solution. 4 mL (precisely measured) of these resulting solutions were freeze-dried and lyophilized in a round bottom flask whose tare weight has been determined. Immediately after lyophilisation, the round bottom flask was weighed again to determine the precise mass of copper complex.

Part 2. d.

Stock solution of molecules presented in Figure V.33: A concentrated solution “I” at 1 mg.mL^{-1} in DMSO was made for all the compounds (10 mL). From these solutions “I” a solution “II” at 0.1 mg.mL^{-1} in DMSO were prepared by dilution. These second stock solutions were used for the preparation of the more diluted solution in varying amounts of water, to test the influence of different amounts of DMSO on the bacterial growth (**Figure V.34**). Even with the highest aqueous content, the silver complexes did not precipitate in the diluted solutions.

Exact composition of micro plate presented in Figure V.35 is showed in Figure V.56 (see hereafter).

Biological material and method:

Bacterial growth an preparation of IBS (Initial Bacterial Suspension) *E. coli* and *S. aureus* were cultivated in Brain Heart Infusion (BHI) at $37\text{ }^\circ\text{C}$. The absorbance read at 600nm was adjusted at 1 in sterile BHI broth. From this absorbance, pre-cultures were prepared by 125 fold-dilutions in sterile medium. These suspensions were used along with magnetic particles (200 μL of magnetic beads for 20 mL of bacterials suspensions = SBI).

Influence of the concentration of DMSO in Figure V.34 :

All the wells were contained 200 μ L total volume. Variations of amount of DMSO or water with SBI were used to measure the influence of DMSO on bacterial growth (lines 1, 2, 3, 4, 5, 7, 8, 9, 10 and 11)..

From the stock solution of **C3**, this compound was diluted at 10 μ g/mL. (10 μ L of solution "II" in 10 mL of water) and 20 μ L of the as-formed solution were dispensed in microwells (lines 6 and 12). 180 μ L of SBI were added in each well. Plates were incubated at 37 °C and read after 6 and 8 h.

3 drops of contrast liquid were added in each well and the plate was scanned to obtain an image I_0 with no spot visible. During 1 min, the plate was placed on the Test Blocto magnetize the beads. In the bloc, 96 magnets are placed in exact correspondence with the center of the bottom of each well. A second reading gave the image I_1 . The plate reader was connected to a computer with the BFC Elements® software.

Antibiofilm activity of our compounds showed in Figure V.37:

From stocks solutions, compounds were diluted at 25 mg/L (in DMSO/H₂O; 1/1) and 20 μ L of the as-formed solution were dispensed in microwells. 180 μ L of SBI were added in each well.

The control culture consisted in 200 μ L of SBI, and the DMSO control was prepared with 10 μ L of DMSO and 190 μ L of SBI. Plate were incubated at 37 °C and read after 6 and 8 h. Biofilm Indexes determined by the BFC Elements® software are given in Figure V.38.

Antibiograms displayed in Figure V.39 on *E. coli* and *S. aureus*. The antimicrobial activity was determined by the conventional paper disk (Durieux No. 268; 6 mm diameter) diffusion method. Paper disks impregnated with solutions in DMSO (10 μ g of compound per disk) were placed on Petri dishes. Growth inhibitions were examined after 20h incubation at 27°C and are given in Table V.6.

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	Strain DMSO 10%	Strain DMSO 5%	Strain DMSO 2.5%	Strain DMSO 1.25%	Strain DMSO 0.625%	Strain DMSO 0.312%	Strain DMSO 0.156%	Strain DMSO 0.078%	Strain DMSO 0.039%	Strain DMSO 0.02%	Strain DMSO 0.01%	Strain DMSO 0.005%
B	Ampi 100ug/mL DMSO 10%	Ampi 50 DMSO 5%	Ampi 25 DMSO 2.5%	Ampi 12.5 DMSO 1.25%	Ampi 6.25 DMSO 0.625%	Ampi 3.125 DMSO 0.312%	Ampi 1.56 DMSO 0.156%	Ampi 0.78 DMSO 0.078%	Ampi 0.39 DMSO 0.039%	Ampi 0.2 DMSO 0.02%	Ampi 0.1 DMSO 0.01%	Ampi 0.05 DMSO 0.005%
C	C7 100ug/mL DMSO 10%	C7 50 DMSO 5%	C7 25 DMSO 2.5%	C7 12.5 DMSO 1.25%	C7 6.25 DMSO 0.625%	C7 3.125 DMSO 0.312%	C7 1.56 DMSO 0.156%	C7 0.78 DMSO 0.078%	C7 0.39 DMSO 0.039%	C7 0.2 DMSO 0.02%	C7 0.1 DMSO 0.01%	C7 0.05 DMSO 0.005%
D	C7 100ug/mL DMSO 10%	C7 50 DMSO 5%	C7 25 DMSO 5%	C7 12.5 DMSO 5%	C7 6.25 DMSO 5%	C7 3.125 DMSO 5%	C7 1.56 DMSO 5%	C7 0.78 DMSO 5%	C7 0.39 DMSO 5%	C7 0.2 DMSO 5%	C7 0.1 DMSO 5%	C7 0.05 DMSO 5%
E	Strain DMSO 10%	Strain DMSO 5%	Strain DMSO 2.5%	Strain DMSO 1.25%	Strain DMSO 0.625%	Strain DMSO 0.312%	Strain DMSO 0.156%	Strain DMSO 0.078%	Strain DMSO 0.039%	Strain DMSO 0.02%	Strain DMSO 0.01%	Strain DMSO 0.005%
F	Ampi 100ug/mL DMSO 10%	Ampi 50 DMSO 5%	Ampi 25 DMSO 2.5%	Ampi 12.5 DMSO 1.25%	Ampi 6.25 DMSO 0.625%	Ampi 3.125 DMSO 0.312%	Ampi 1.56 DMSO 0.156%	Ampi 0.78 DMSO 0.078%	Ampi 0.39 DMSO 0.039%	Ampi 0.2 DMSO 0.02%	Ampi 0.1 DMSO 0.01%	Ampi 0.05 DMSO 0.005%
G	C7 100ug/mL DMSO 10%	C7 50 DMSO 5%	C7 25 DMSO 2.5%	C7 12.5 DMSO 1.25%	C7 6.25 DMSO 0.625%	C7 3.125 DMSO 0.312%	C7 1.56 DMSO 0.156%	C7 0.78 DMSO 0.078%	C7 0.39 DMSO 0.039%	C7 0.2 DMSO 0.02%	C7 0.1 DMSO 0.01%	C7 0.05 DMSO 0.005%
H	C7 100ug/mL DMSO 10%	C7 50 DMSO 5%	C7 25 DMSO 5%	C7 12.5 DMSO 5%	C7 6.25 DMSO 5%	C7 3.125 DMSO 5%	C7 1.56 DMSO 5%	C7 0.78 DMSO 5%	C7 0.39 DMSO 5%	C7 0.2 DMSO 5%	C7 0.1 DMSO 5%	C7 0.05 DMSO 5%

Figure V. 56: Exact composition of micro plate presented in Figure V.35(ampi = ampicilline)

Part 3. b.

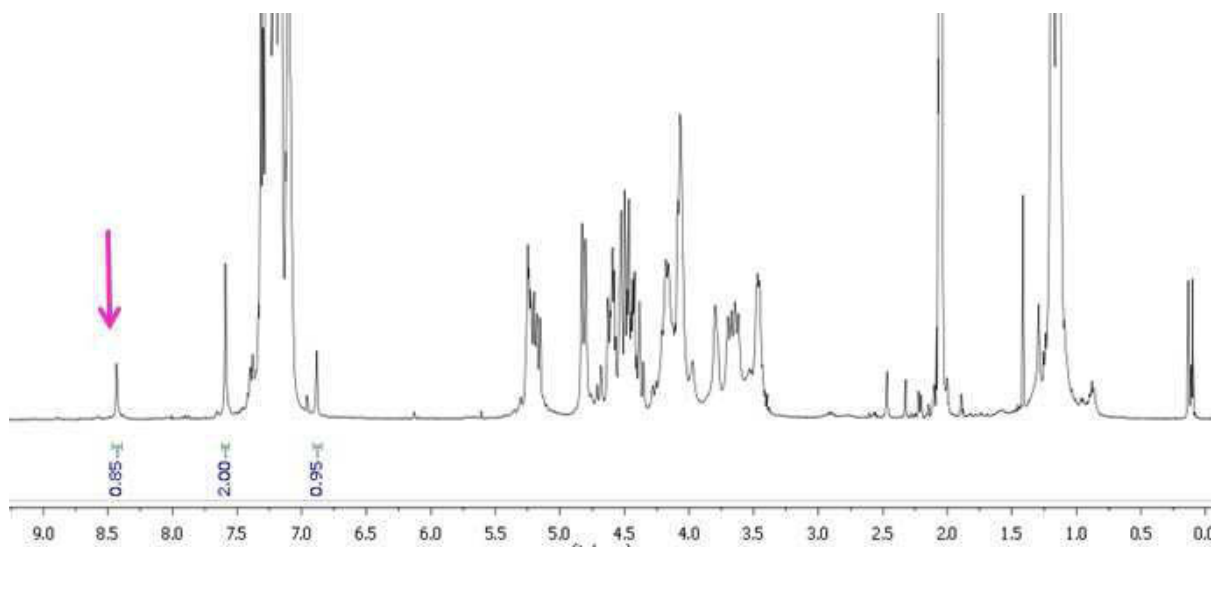
NMR titration procedure is summarized in Figure V.43.

The ITC experiments were performed with an isothermal nanocalorimeter Thermal Activity Monitor III (TAM III, TA Instruments) equipped with 1 mL glass cells as following:

At first, $\alpha\text{CD}_{\text{OH}}$ was dissolved in water and filtered in 0.2 μm nylon membrane prior to be lyophilized. Then, 486.4 mg of the lyophilised $\alpha\text{CD}_{\text{OH}}$ was dissolved in 5 mL of water (100 mM). This solution was introduced in the syringe and (titrant).

8.67 mg of imidazolinium salt **V.96** were dissolved in 5 mL of water (3.00 mM), and 650 μL of this solution was introduced in the glass cell (titrand). The injection of 10 μL of Titrant solution was realized every 15 min (enough to get back to thermal equilibrium) à 298K.

Preliminary CuAAC experiment for the preparation of **V.103**: **V.99** (34.6 mg, $8.24 \cdot 10^{-2}$ mmol, 1eq) and **V.100** (220 mg, $8.65 \cdot 10^{-2}$ mmol, 1.05eq) were dissolved in 4 mL dichloromethane (4 mL, 0.2 M) and catalyst $[\text{Cu}(\text{Cl}_2\text{Phen})(\text{SIMes})\text{Cl}]$ (0.54 mg, 1%mol) was added. The mixture was stirred at 40°C overnight. TLC analysis indicated the presence of a major product along with impurities. 250 μL of HCl in ether (1M, 2/3eq) was added to the crude, and the product was recovered by filtration to afford 157mg of an oil. The ^1H NMR spectrum of the isolated solid is shown below, the pink arrow indicating a signal tentatively assigned to the triazole ring proton.

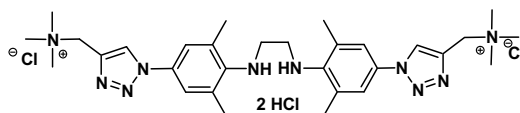


Synthesis

Water soluble compounds

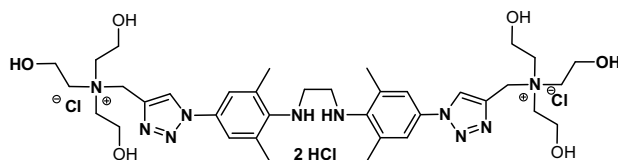
CuAAC

BisamineN₃ (1.0 eq), alkyne (2.5 eq) and catalyst [Cu(Cl₂Phen)(SIMes)Cl] (1 mol%) were dissolved in methanol (0.3 M). The mixture was stirred at room temperature overnight. The solvent was then evaporated to yield a brownish oil. An ethanolic solution of HCl – prepared by dropwise addition over 10 minutes with stirring of 5 eq. of acetyl chloride to anhydrous ethanol (~0.6 mL per mmol of AcCl) – was added on the crude mixture and the solution was triturated until a solid was obtained. The product was recovered by filtration and washed with 2 x 2mL per mmol of substrate Et₂O and dried *in vacuo* to give the desired product.



V.26

10.712 g, 1.55.10⁻² mol, 94 % **Yield** ; **¹H NMR (400 MHz, DMSO):** δ (ppm) = 9.12 (s, 2H, CH_{triazole}), 7.72 (s, 4H, CH_{aro}), 4.80 (s, 4H, C_{triazole}-CH₂), 3.56 (s, 4H, N-CH₂-CH₂-N), 3.15 (s, 18H, CH₃-N⁺), 2.54 (s, 12H, C_{aro}-CH₃). **¹³C NMR (100 MHz, DMSO):** δ (ppm) = [139.6, 136.5, 132.7 126.4 (C_{qAr})], 133.0 (C_{triazole}-H), 121.1 (C_{aro}-H), 59.1 (C_{triazole}-CH₂), 55.9 (N⁺-CH₃), 52.1 (NCH₂CH₂N), 46.8 (CH₂-N_{amine}), 18.7 (C_{aro}-CH₃). **IR** ν (cm⁻¹): 3382, 1568, 1466, 1199, 1051, 972, 900.



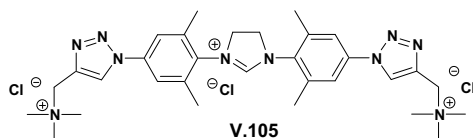
V.27

5.663 g, 6.51 mmol, 91% **Yield** ; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) = 8.95 (s, 2H, $\text{H}_{\text{triazole}}$), 7.53 (s, 4H, H_{arom}), 5.47 (broad, 6H, OH), 4.94 (s, 4H, $\text{C}_{\text{triazole-CH}_2}$), 3.99 (m, 12H, $\text{CH}_2\text{-OH}$), 3.51 (s, 12H, $\text{N}^+\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-OH}$), 3.18 (s, 4H, $\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$), 2.32 (s, 12H, $\text{C}_{\text{arom-CH}_3}$). $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) = [141.3, 135.9, 132.0, 126.9 ($\text{C}_{\text{arom-Namine}}$, $\text{C}_{\text{arom-Ntriazole}}$, $\text{C}_{\text{arom-CH}_3}$, $\text{C}_{\text{triazole-CH}_2}$), 132.2 ($\text{C}_{\text{triazole-H}}$), 120.9 ($\text{C}_{\text{arom-H}}$), 60.7 ($\text{CH}_2\text{-OH}$), 54.9 ($\text{C}_{\text{triazole-CH}_2}$), 54.7 ($\text{N}^+\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-OH}$), 47.1 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 18.6 ($\text{C}_{\text{arom-CH}_3}$). **IR** ν (cm^{-1}): 3310, 1568, 1439, 1235, 1046, 1006, 918, 866.

Imidazolinium salts

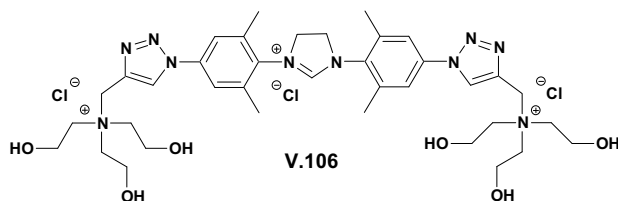
Cyclisation procedure, imidazolinium chlorides

Bisamine.2HCl was dissolved in anhydrous methanol (10 mL per mmol of substrate). Trimethyl orthoformate (20 mL per mmol of substrate) and a few drops of formic acid were added. The resulting suspension was refluxed 5h. Then, the solvent was rotary evaporated to the third. The reaction mixture was cooled to 0°C and a solid separated. Crude imidazolinium salt was recovered by filtration and washed with cold EtOH (2 ml per mmol of substrate). The crude salt was taken up with H_2O (0.05 mol.L $^{-1}$) and the resulting solution was heated to ebullition in an open flask for 2.5h. Activated charcoal was added until a colourless supernatant was obtained. Charcoal was removed by vacuum filtration over a silica plug and water was rotary evaporated. Finally, the resulting white solid was dissolved in a minimal volume of methanol, the solution was filtered (0.2 μm nylon membrane) and the product was precipitated, under stirring, by the dropwise addition of acetone until total precipitation. The resulting white solid was recovered by filtration.



V.105

2.21 g, 3.260 mmol, 75% **Yield** ; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) = 9.40 (s, 1H, CH_{imi}), 9.25 (s, 2H, $\text{CH}_{\text{triazole}}$), 7.98 (s, 4H, CH_{aro}), 4.82 (s, 4H, $\text{C}_{\text{triazole-CH}_2}$), 4.60 (s, 4H, $\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$), 3.15 (s, 1H, $\text{N}^+\text{-Me}_3$), 2.56 (s, 12H, $\text{C}_{\text{aro-CH}_3}$). $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) = 160.8 (CH_{imi}), [138.3, 136.8(2C), 133.6, 126.8, (C_{qAr^+} $\text{CH}_{\text{triazole}}$)], 120.5 (CH_{aro}), 60.0 ($\text{CH}_2\text{-N}^+$), 52.0 ($\text{CH}_3\text{-N}^+$), 51.0 (CH_2Imi), 17.7 ($\text{C}_{\text{aro-CH}_3}$) ; **IR** $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}): 3400 (broad), 1627, 1559, 1487, 1266, 913, 897 ; **HRMS-ESI** m/z Calculated for $\text{C}_{31}\text{H}_{45}\text{N}_{10}$ [$\text{M} - 3\text{Cl}$] $^{3+}$: 185.7937 ; found: 185.7892.



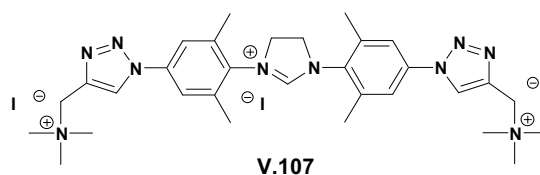
V.106

2.475 g, 2.94 mmol, 85%. **Yield**: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) = 9.35 (s, 1H, CH_{im}), 9.29 (s, 1H, $\text{CH}_{\text{triazole}}$), 8.04 (s, 4H, CH_{aro}), 5.61 (broad, 6H, OH), 5.01 (s, 4H, $\text{C}_{\text{triazole-CH}_2}$), 4.59 (s, 4H, CH_{imi}), 4.01 (s, 12H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-OH}$), 3.52 (s, 12 H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-OH}$),

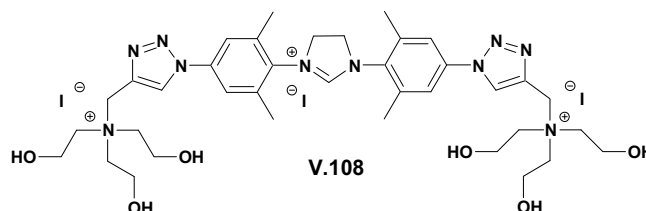
2.56 (s, 12H, CH₃); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) = 160.7 (CH_{imi}), [138.3, 136.7, 136.3, 133.5, 127.4, (C_{qAro} + CH_{triazole})], 120.4 (CH_{aro}), 60.7 (CH₂-OH), [54.9, 54.7 (N⁺-CH₂, C_{triazole}-CH₂)], 51.0 (CH_{2Imi}) 17.6 (C_{arom}-CH₃). IR $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹): 3400(broad), 1653, 1627, 1624, 1559, 1558, 1506, 1496, 1491, 1265, 914; HRMS-ESI *m/z* Calculated for C₃₇H₅₇N₁₀O₆ [M – 3Cl]³⁺: 245.8149 ; found: 245.8229; **Anal. Found:** C, 48.91, H, 6.63, N, 15.20. **Calculated for** C₃₇H₆₃Cl₃N₁₀O₉ .3H₂O: C 49.47, H 7.07, N 15.59.

Chloride to iodide anion exchange

Imidazolinium chloride was dissolved in H₂O (0.2M) and a concentrated (0.3M) solution of NaI in acetone was added (resulting in the addition of 4.5 eq. NaI). A little more acetone was added to the mixture to allow a total precipitation of the product to precipitate. The resulting white solid was recovered by filtration, washed with acetone/H₂O (6/1, at least 15 mL per mmol substrate) and dried on air to afford the imidazolinium iodide.



2.11 g, 2.25mmol, 80% Yield ; ¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ (ppm) = 9.18 (s, 1H, CH_{imi}), 9.15 (s, 2H, CH_{triazole}), 7.95 (s, 4H, CH_{aro}), 4.77 (s, 4H, C_{triazole}-CH₂), 4.60 (s, 4H, CH_{imi}), 3.13 (s, 18H, N⁺-Me₃), 2.56 (s, 12H, C_{aro}-CH₃). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO): δ (ppm) = 160.5 (CH_{imi}), [138.3, 136.8, 136.6, 133.5, 126.7 (C_{qAro} + CH_{triazole})], 120.5 (CH_{aro}), 59.0 (CH₂-N⁺), 52.0 (CH₃-N⁺), 51.0 (CH_{2Imi}), 17.7 (C_{aro}-CH₃). IR $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹): 3400 (broad), 3017, 1626, 1490, 1265, 1215, 1051, 1012, 975, 898, 876 ; HRMS-ESI *m/z* Calculated for C₃₁H₄₅N₁₀ [M – 3I]³⁺: 185.7937 ; found: 185.7863 ; **Anal. Found:** C, 37.69, H, 4.69, N, 13.91. **Calculated for** C₃₇H₆₃Cl₃N₁₀O₉ .2.5H₂O: C 37.90, H 5.03, N 14.26.

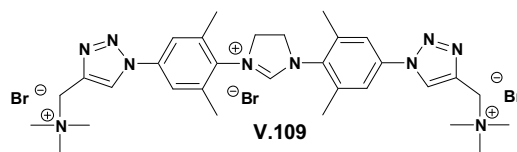


726 mg, 0.649 mmol, 86%. Yield; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ ((ppm)) = 9.24 (s, 3H, CH_{im}⁺ CH_{triazole}), 8.00 (s, 4H, CH_{aro}), 5.60 (broad, 6H, OH), 5.00 (s, 4H, C_{triazole}-CH₂), 4.59 (s, 4H, N-CH₂-CH₂-N), 4.01 (s, 12H, CH₂-CH₂-OH), 3.52 (s, 12 H, CH₂-CH₂-OH), 2.56 (s, 12H, C_{aro}-CH₃). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) = 160.6 (CH_{imi}), [138.3, 136.8, 136.3, 133.5 (C_{qAro})], 127.4 (C_{triazole}-H), 120.5 (CH_{aro}), 60.7 (CH₂-OH), [54.7 (2C) (N⁺-CH₂, (C_{triazole}-CH₂))], 51.0 (CH_{2Imi}) 17.7 (C_{arom}-CH₃). IR $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹): 3400 (broad), 3017, 1626, 1490, 1265, 1162, 1051, 1013, 974, 898, 876; HRMS-ESI *m/z* Calculated for C₃₇H₅₇N₁₀O₆ [M – 3I]³⁺: 245.8149 ; found: 245.8184.

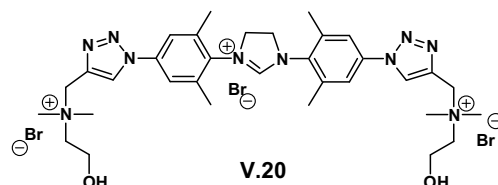
Chloride to bromide anion exchange

Imidazolinium chloride was dissolved in methanol (0.2M) and hydrobromic acid (33%, 10eq) was added dropwise. After stirring during 1 h, diethyl ether (3 times larger volume than methanol) was added to allow the precipitation of a white product. After

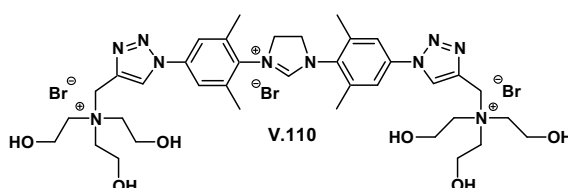
filtration the resulting white solid was washed with methanol/ether (1/5) until neutral pH and dried on air to afford the imidazolinium bromide.



2.03 g, 2.54 mmol, 91% **Yield**; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) = 9.30 (s, 1H, CH_{imi}), 9.21 (s, 2H, $\text{CH}_{\text{triazole}}$), 7.97 (s, 4H, CH_{aro}), 4.79 (s, 4H, $\text{C}_{\text{triazole-CH}_2}$), 4.59 (s, 4H, $\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$), 3.14 (s, 9H, $\text{N}^+\text{-CH}_3$), 2.56 (s, 12H, $\text{C}_{\text{aro-CH}_3}$) ; ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) = 160.5 (CH_{imi}), [138.3, 136.8, 136.6, 133.5, (C_{qAr})], 126.7 ($\text{C}_{\text{triazole-H}}$), 120.5 (CH_{aro}), 59.0 ($\text{CH}_2\text{-N}^+$), 52.0 ($\text{CH}_3\text{-N}^+$), 51.0 (CH_2Imi), 17.7 ($\text{C}_{\text{aro-CH}_3}$) ; IR $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}): 3385, 3013, 2978, 1625, 1489, 1266, 1218, 1056, 10616, 981, 902, 876; HRMS-ESI m/z Calculated for $\text{C}_{31}\text{H}_{45}\text{N}_{10}$ [$\text{M} - 3\text{Br}$] $^{3+}$: 185.7937 ; found: 185.7991.



1.966 g, 2.29mmol, 87%; **Yield**; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) = 9.30 (s, 1H, CH_{imi}), 9.23 (s, 2H, $\text{CH}_{\text{triazole}}$), 7.98 (s, 4H, CH_{aro}), 5.48 (t, $J = 4.8$ Hz, 2H, OH), 4.87 (s, 4H, $\text{C}_{\text{triazole-CH}_2}$), 4.61 (m, 4H, $\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$), 3.95 (m, 12H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-OH}$), 3.47 (s, 4H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-OH}$), 3.16 (s, 12H, $\text{N}^+\text{-CH}_3$), 2.56 (s, 12H, $\text{C}_{\text{aro-CH}_3}$); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) = 160.6 (CH_{imi}), [138.3, 136.8, 136.6, 133.6, 127.0 ($\text{C}_{\text{arom-Namine}}$, $\text{C}_{\text{arom-Ntriazole}}$, $\text{C}_{\text{arom-CH}_3}$, $\text{C}_{\text{triazole-CH}_2}$, $\text{C}_{\text{triazole-H}}$)], 120.5 (CH_{aro}), 64.5 ($\text{CH}_2\text{-OH}$), 58.4 ($\text{C}_{\text{triazole-CH}_2}$), 55.0 ($\text{CH}_2\text{-N}^+$), 51.0 ($\text{CH}_3\text{-N}^+$), 50.5 (CH_2Imi) 17.6 ($\text{C}_{\text{aro-CH}_3}$); IR $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) : 3400 (broad), 3016, 1626, 1490, 1051, 1265, 877; HRMS-ESI m/z Calculated for $\text{C}_{33}\text{H}_{49}\text{N}_{10}\text{O}_2$ [$\text{M} - 3\text{Br}$] $^{3+}$: 205.8013; found: 205.7982.

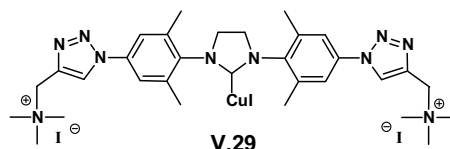


893.7 mg, 0.914 mmol, 91% **Yield**; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ ((ppm)) = 9.26 (s, 1H, CH_{imi}), 9.22 (s, 2H, $\text{CH}_{\text{triazole}}$), 8.00 (s, 4H, CH_{aro}), 5.45 (t, $J = 4.9$ Hz, 2H, OH), 5.00 (s, 4H, $\text{C}_{\text{triazole-CH}_2}$), 4.59 (m, 12H, $\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$), 4.01 (m, 12H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-OH}$), 3.53 (s, 12H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-OH}$), 2.56 (s, 12H, $\text{C}_{\text{arom-CH}_3}$); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) = 160.6 (CH_{imi}), [138.3, 136.8, 136.3, 133.5, ($\text{C}_{\text{arom-Namine}}$, $\text{C}_{\text{aro-Ntriazole}}$, $\text{C}_{\text{arom-CH}_3}$, $\text{C}_{\text{triazole-CH}_2}$, $\text{C}_{\text{triazole-H}}$)], 127.4 ($\text{C}_{\text{triazole-H}}$), 120.5 (CH_{aro}), 60.8 ($\text{CH}_2\text{-OH}$), [54.7 (2C) ($\text{N}^+\text{-CH}_2$), ($\text{C}_{\text{triazole-CH}_2}$)], 51.0 (CH_2Imi) 17.7 ($\text{C}_{\text{arom-CH}_3}$); IR $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}): 3374, 1626, 1568, 1491, 1183, 1048, 877, 578 ; HRMS-ESI m/z Calculated for $\text{C}_{37}\text{H}_{57}\text{N}_{10}\text{O}_6$ [$\text{M} - 3\text{Br}$] $^{3+}$: 245.8149; found:245.8101.

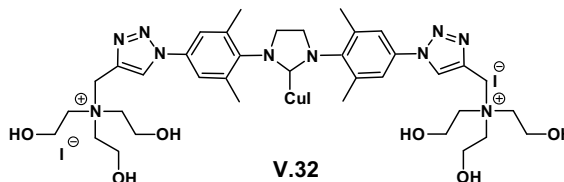
Copper(I) Complexes

Procedure for the preparation of iodido complexes

NHC.HI₃ (1.0 eq) and sodium hydroxide (1.0 eq) were dissolved in methanol (0.03 M) and stirred under argon during 15 min. Then, copper iodide (0.95 eq.), was added to the solution/suspension. After 4h under stirring at reflux a white precipitate appeared and the reaction mixture was cooled to room temperature. The resulting solid was filtered, washed with cold methanol then methanol/acetone (1:1) and finally acetone to afford a white solid.



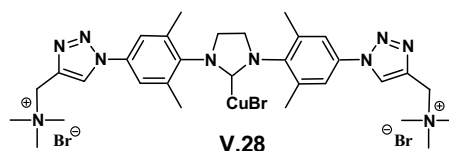
0.98 mmol, 984 mg, 94%; **Yield**; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) = 9.12 (s, 2H, CH_{triazole}), 7.84 (s, 4H, CH_{aro}), 4.75 (s, 4H, C_{triazole}-CH₂), 4.10 (s, 4H, N-CH₂-CH₂-N), 3.11 (s, 18H, N⁺-CH₃), 2.50 (s, 12H, C_{aro}-CH₃); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) = 206.5 (C_{carbene}), [138.8, 138.7, 136.4, 135.4 (C_{aro}-N_{amine}, C_{aro}-N_{triazole}, C_{aro}-CH₃, C_{triazole}-CH₂), 126.4 (CH_{triazole}), 120.0 (CH_{aro}), 59.1 (C_{triazol}-CH₂), 52.0 (N⁺-CH₃), 50.4 (CH_{2Imi}), 18.1 (C_{aro}-CH₃); **IR** $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹): 1970 (broad), 1709, 1653, 1558, 1483, 1437, 1263, 1052; **HRMS-ESI** *m/z* Calculated for C₃₁H₄₄CuIN₁₀ [M - 2I]²⁺: 373,1040; found : 373,1046; **Anal. Found**: C, 34.28; H, 4.19; N, 12.76. **Calculated for** C₃₁H₄₅CuI₃N₁₀O₆.0.5 NaI : C, 34.57; H, 4.21; N, 13.01.



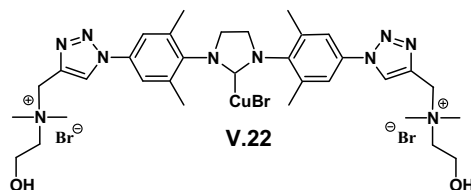
0.28 mmol, 326mg, 57%; **Yield**; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) = 9.02 (s, 2H, CH_{triazole}), 7.83 (s, 4H, CH_{aro}), 5.33 (t, *J* = 4.6 Hz 6H, OH), 4.96 (s, 4H, C_{triazole}-CH₂), 4.11 (s, 4H, N-CH₂-CH₂-N), 4.01 (d, *J* = 4.6 Hz, 12H, CH₂-CH₂-OH), 3.52 (s, 12 H, CH₂-CH₂-OH), 2.50 (s, 12H, C_{aro}-CH₃); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) = [138.5 (2C), 136, 135.6 (C_{aro}-N_{amine}, C_{aro}-N_{triazole}, C_{aro}-CH₃, C_{triazole}-CH₂), 127.1 (CH_{triazole}), 120.3 (CH_{aro}), 60.9 (CH₂-OH), [54.8(2C) (C_{triazol}-CH₂, CH₂-CH₂-OH)], 50.6 (CH_{2Imi}), 18.0 (C_{aro}-CH₃), C_{carbene} not detected; **IR** $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹): 3374 (broad), 1623, 1611, 1490, 1306, 1264, 1048; **HRMS-ESI** *m/z* Calculated for C₃₇H₅₆CuIN₁₀O₆ [M - 2I]²⁺: 463.1357; found: 463.1363; **Anal. Found**: C, 37.89, H, 4.83, N, 11.86. **Calculated for** C₃₇H₅₆CuI₃N₁₀O₆: C 37.62, H 4.78, N 11.86.

Procedure for the preparation of bromido complexes

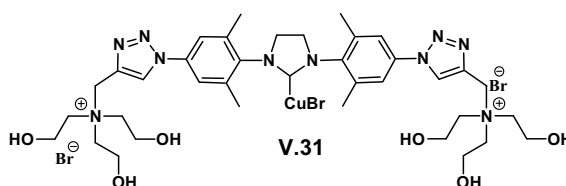
NHC.HBr₃, sodium hydroxide (1.0 eq) and a tip of a spatula of powdered metallic copper were added to methanol (0.03 M) and stirred under argon during 45 min. Then copper bromide (0.95 eq.), was added to the solution/suspension. After 4 h under stirring under argon at reflux a white precipitate appeared and the reaction mixture was cooled to room temperature. The resulting solid was filtered, washed with cold methanol then methanol/ether (1:1) and finally ether to afford a white solid.



0.39 mmol, 344 mg, 80%; **Yield**; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) = 9.14 (s, 2H, $\text{CH}_{\text{triazole}}$), 7.89 (s, 4H, CH_{aro}), 4.75 (s, 4H, $\text{C}_{\text{triazol-CH}_2}$), 4.17 (s, 4H, $\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$), 2.50 (s, 12H, $\text{C}_{\text{aro-CH}_3}$); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) = 202.3 ($\text{C}_{\text{carbene}}$), [138.4 (2C), 136.5, 135.6 C_{qAr}], 126.5 ($\text{CH}_{\text{triazole}}$), 120.2 (CH_{aro}), 59.0 ($\text{C}_{\text{triazol-CH}_2}$), 51.9 ($\text{N}^+\text{-CH}_3$), 50.6 (CH_2Imi), 17.9 ($\text{C}_{\text{aro-CH}_3}$); **IR** $\tilde{\nu}(\text{cm}^{-1})$: 2982, 1653, 1564, 1490, 1284, 1048, 1033.



0.40 mmol, 365 mg, 80%; **Yield**; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) = 9.13 (s, 2H, $\text{CH}_{\text{triazole}}$), 7.88 (s, 4H, CH_{aro}), 5.37 (t, $J=4.6$ Hz 2H, OH), 4.83 (s, 4H, $\text{C}_{\text{triazole-CH}_2}$), 4.15 (m, 4H, $\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$), 3.95 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-OH}$), 3.45 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-OH}$), 3.13 (s, 12 H, $\text{N}^+\text{-CH}_3$), 2.50 (s, 12H, Caro-CH_3); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) = 203.3 ($\text{C}_{\text{carbene}}$), [138.6(2C), 136.3, 135.5 (C_{qAr})], 126.7 ($\text{CH}_{\text{triazole}}$), 120.1 (CH_{aro}), 64.5 ($\text{CH}_2\text{-OH}$), 58.5 ($\text{C}_{\text{triazol-CH}_2}$), 55.0 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-OH}$) [50.4 (CH_2Imi , $\text{N}^+\text{-CH}_3$)] 17.9 ($\text{C}_{\text{aro-CH}_3}$); **IR** $\tilde{\nu}(\text{cm}^{-1})$: 3400 (broad), 1652, 1505, 1496, 1436, 1264, 1048.



0.29 mmol, 298 mg, 86% **Yield**; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) = 9.07 (s, 2H, $\text{CH}_{\text{triazole}}$), 7.88 (s, 4H, CH_{aro}), 5.35 (t, $J=4.6$ Hz 6H, OH), 4.98 (s, 4H, $\text{C}_{\text{triazole-CH}_2}$), 4.17 (m, 4H, $\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$), 4.01 (m, 12H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-OH}$), 3.52 (s, 12 H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-OH}$), 2.50 (s, 12H, Caro-CH_3); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) = 202.3 ($\text{C}_{\text{carbene}}$), [138.5(2C), 136.7, 135.6 (C_{qAr})], 127.1 ($\text{CH}_{\text{triazole}}$), 120.3 (CH_{aro}), 60.8 ($\text{CH}_2\text{-OH}$), 54.8 (2C) ($\text{C}_{\text{triazol-CH}_2}$, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-OH}$), 50.6 (CH_2Imi), 17.9 (Caro-CH_3); **IR** $\tilde{\nu}(\text{cm}^{-1})$: 3344 (broad), 1653, 1631, 1495, 1472, 1265, 1048, 875; **Anal. Found**: C, 42.0 H, 5.52, N, 13.24. **Calculated for** $\text{C}_{37}\text{H}_{56}\text{CuBr}_3\text{N}_{10}\text{O}_6 \cdot 1\text{H}_2\text{O}$: C 41.67, H 5.40, N 12.92.

Hydrophobic compound

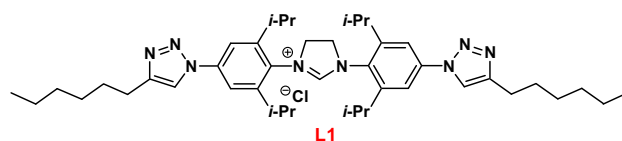
Ligands:

Procedure: Symmetric compound

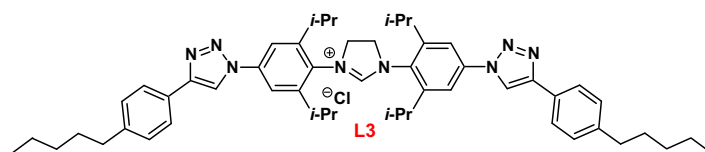
Bisamine N_3 (1.0 eq), alkyne (2.5 eq) and $[\text{Cu}(\text{Cl}_2\text{Phen})(\text{SiMe}_3)\text{Cl}]$ (1.0 mol%) were dissolved in dichloromethane at 0.2 M. The mixture was stirred at 40°C for 4h. The solvent was then evaporated to yield a brownish oil. An ethanolic solution of HCl – prepared by dropwise addition over 10 minutes with stirring of 5 eq. of acetyl chloride to anhydrous

ethanol (0.6 mL per mmol of AcCl) – was added on the crude mixture and the solution was triturated until a solid was obtained. The product was recovered by filtration and washed with Et₂O (2 x 2mL per mmol of substrate) and dried.

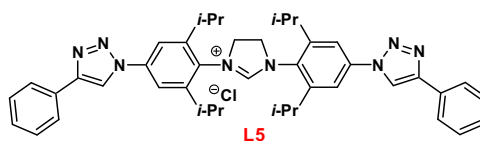
The crude hydrophobic bisamine.2HCl (¹H NMR analysis indicated typically >90% purity) was then dissolved in anhydrous ethanol (10 mL per mmol of substrate). Then, triethyl orthoformate (20 mL per mmol of substrate) and a few drops of formic acid were added. The resulting suspension was refluxed 3h after what the solvent was distilled to the third. The reaction mixture was cooled to 0°C and a solid separated. The crude imidazolium salt was recovered by filtration and washed with cold EtOH (2 mL per mmol of substrate) and tertbutylmethylether (TBME). The solid was taken up with dichloromethane (minimum volume) and TBME was added dropwise while stirring until complete precipitation to give typically a white powder which was recovered by filtration and dried *in vacuo*.



1.45mmol, 1.02g; 73% **Yield**; ¹H NMR (400 MHz, MeOD): δ (ppm) = 8.53 (s, 2H, CH_{triazole}), 7.94 (s, 4H, CH_{aro}), 4.67 (s, 4H; CH_{2imi}), 3.21 (q, 4H, CH(CH₃)₂, *J* = 6.9 Hz), 2.81 (t, 4H, C_{triazole}-CH₂, *J* = 7.7Hz), 1.77 (m, 4H, CH_{2alkyl}), 1.52 (s, 12H, CH(CH₃)₂, *J* = 6.9Hz), 1.45-1.35 (m, 20H, CH(CH₃)₂, 3xCH_{2alkyl}), 0.92 (t, 3H, CH₃, *J* = 7.7Hz), ¹³C NMR (100 MHz, MeOD): δ (ppm) = 162.8 (CH_{imi}), 150.7 (C_{qAr}), 141.0 (CH_{aro}), 130.9 (C_{qaro}), 121.9 (CH_{triazol}), 118.0 (2xCH_{aro}), 55.6 (CH_{2imi}), 32.9 (CH₂-C_{triazol}), 30.9 (CH(CH₃)₂), 32.9 (CH(CH₃)₂), [30.9, 30.6, 30.1, 26.5, 25.5 (CH_{2 alkyl})]; [23.9, 23.8 (CH(CH₃)₂)], 14.6 (CH₃); **IR** $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹): 2966, 2929, 2866, 1621, 1481, 1465, 1270, 1047, 876; **HRMS** (ESI⁺): calculated for C₄₃H₆₅N₈ [M - Cl]⁺: 693.5278, found: 693.5332.



1.31mmol, 1.12g, 68% **Yield**; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) = 9.65 (s, 1H, CH_{imi}), 9.47 (s, 2H, CH_{triazole}), 8.01 (s, 4H, CH_{aro}), 7.87 (d, 4H, *J* = 8.1 Hz, CH_{Phe-aro}), 7.35 (d, 4H, *J* = 8.1 Hz, CH_{Phe-aro}), 4.65 (s, 4H, NCH₂CH₂N), 3.44 (m, 4H, C_{Phe}-CH_{2alkyl}), 3.23 (hept, 4H, CH(CH₃)₂, *J* = 6.8 Hz), 2.63 (t, 2H, CH₂-C_{Phe}, *J* = 7.2Hz), 1.62 (m, 4H, CH_{2alkyl}); 1.47 (d, 12H, CH(CH₃)₂, *J* = 6.8 Hz); 1.31-1.29 (m, 16H, CH(CH₃)₂ + CH_{2alkyl}); 0.88 (t, 3H, *J* = 7.2 Hz, CH₃); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) = 161.9 (CH_{imi}), [148.8 (2C), 147.7, 142.6, 138.6, 129.6, (C_{qAr})]; [128.9, 125.3, 116.3, (CH_{aro})]; 119.7 (CH_{triazol}), 53.9 (NCH₂CH₂N); [34.9, 30.9, 30.5, 22.0 (CH_{2alkyl})]; 28.7 (CH(CH₃)₂); [24.7, 23.1 (CH(CH₃)₂)], 13.9 (CH₃); **IR** $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹): 2958, 2925, 1631, 1475, 1270, 1226, 1045, 878, 856, 822; **HRMS** (ESI⁺): calculated for C₅₅H₇₃N₈ [M - Cl]⁺: 817.5645, found: 817.5576.

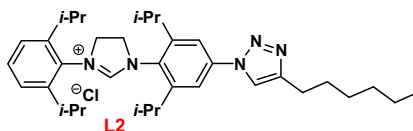


8.55.10⁻¹mmol, 610mg, 81% **Yield**; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) = 9.64 (s, 1H, CH_{imi}), 9.52 (s, 2H, CH_{triazole}), 8.02 (s, 4H, CH_{aro}), 7.98 (d, 4H, CH_{Phe-aro}, *J* = 7.7Hz); 7.54 (t, 4H, CH_{Phe-aro}, *J* = 7.7Hz); 7.42 (t, 2H, CH_{Phe-aro}, *J* = 7.7Hz); 4.66 (s, 4H; CH_{2imi});

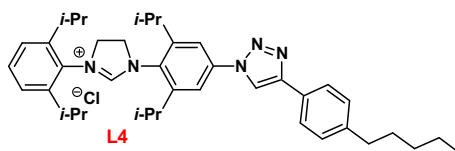
3.24 (hept, 4H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$; $J = 6.7$ Hz); 1.47 (d, 12H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $J = 6.7$ Hz); 1.31 (d, 12H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $J = 6.7$ Hz); ^{13}C NMR (^1H - ^{13}C HSQC, 500 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) = 159.9 (CH_{imi}), 128.8 (CH_{aro}), 128.1 (CH_{aro}), 125.2 (CH_{aro}), 119.6 ($\text{CH}_{\text{triazole}}$), 116.2 (CH_{aro}), 53.6 ($\text{CH}_2\text{-C}_{\text{imi}}$), 28.5 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 24.3 ($(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)$), 22.9 ($(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)$; IR $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}): 3374, 1622, 1480, 1252, 1048, 1018, 882, 763, 694; Insufficient solubility in conventional NMR solvents prevented recording a standard ^{13}C NMR spectrum. HRMS (ESI^+): calculated for $\text{C}_{43}\text{H}_{49}\text{N}_8$ $[\text{M} - \text{Cl}]^+$: 677.4080, found: 677.4028.

Procedure: Non symmetric compounds

BisamineN₃ (1.0eq), alkyne (1.2 eq) and $[\text{Cu}(\text{Cl}_2\text{Phen})(\text{SIMes})\text{Cl}]$ (0.5 mol%) were dissolved in methanol (0.1 M). The mixture was stirred at 40°C overnight. The solvent was then evaporated to yield a brownish oil. An ethanolic solution of HCl – prepared by dropwise addition over 10 minutes with stirring of 5 eq. of acetyl chloride to anhydrous ethanol (0.6 mL per mmol of AcCl) – was added on the crude mixture and the solution was triturated until a solid was obtained. The product was recovered by filtration and washed with Et_2O (2 x 2mL per mmol of substrate) and dried. The same cyclisation procedure as for the symmetric compounds was applied.

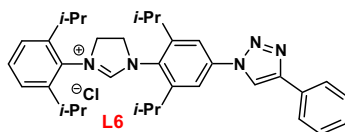


2.02.10⁻¹mmol, 170 mg, 55% Yield; ^1H NMR (400 MHz, MeOD): δ (ppm) = 8.52 (s, 1H, $\text{CH}_{\text{triazole}}$), 7.92 (s, 2H, CH_{aro}), 7.57 (t, 1H, CH_{aro} , $J = 7.5$ Hz), 7.45 (d, 2H, CH_{aro} , $J = 7.5$ Hz), 4.62 (s, 4H; $\text{CH}_{2\text{imi}}$), 3.22 (hept, 2H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $J = 6.8$ Hz), 3.14 (hept, 2H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$; $J = 6.8$ Hz), 2.80 (t, 2H, $\text{CH}_2\text{-C}_{\text{triazole}}$, $J = 6.7$ Hz), 1.77 (m, 2H, $\text{CH}_{2\text{alkyl}}$), 1.51 (s, 6H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $J = 6.8$ Hz), 1.45-1.36 (m, 18H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, 3x $\text{CH}_{2\text{alkyl}}$), 1.31 (d, 6H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $J = 6.8$ Hz), 0.92 (t, 3H, CH_3 , $J = 6.7$ Hz); ^{13}C NMR (100 MHz, MeOD): δ (ppm) = 162.6 (CH_{imi}), 150.7 (2C) (C_{qAro}), 147.8 (C_{qAro}), 140.9 (C_{qAr}), 132.9 (CH_{Ar}), 131.1 (C_{qAr}), 126.4 (CH_{Ar}), 121.7 ($\text{CH}_{\text{triazole}}$), 118.0 (CH_{ar}), 55.4 ($\text{CH}_{2\text{imi}}$), 55.2 ($\text{CH}_{2\text{imi}}$), 32.9 ($\text{CH}_2\text{-C}_{\text{triazole}}$), [30.9, 30.6, 30.1, 26.5, 23.8 ($\text{CH}_{2\text{alkyl}}$)], [30.9, 30.5 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$)], [25.7, 25.4, 24.2, 23.9 ($\text{CH}(\text{CH}_3)$)], 14.6 (CH_3); IR $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}): 2966, 2929, 2866, 1622, 1465, 1270, 1046, 808, 756; HRMS (ESI^+): calculated for $\text{C}_{35}\text{H}_{52}\text{N}_5^+$ $[\text{M} - \text{Cl}]^+$: 542.4228, found: 542.4223.

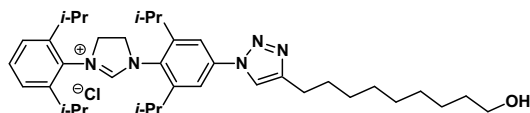


1.12mmol, 716mg, 76% Yield; ^1H NMR (400 MHz, MeOD): δ (ppm) = 9.44 (s, 1H, CH_{imi}), 9.11 (s, 1H, $\text{CH}_{\text{triazol}}$), 8.01 (s, 2H, CH_{aro}), 7.86 (d, 2H, $\text{CH}_{\text{aro-Phe}}$, $J = 7.9$ Hz), 7.57 (t, 1H, CH_{aro} , $J = 7.7$ Hz), 7.43 (d, 2H, $\text{CH}_{\text{aro-Phe}}$, $J = 7.9$ Hz), 7.30 (d, 2H, CH_{aro} , $J = 7.7$ Hz), 4.65 (s, 4H; $\text{CH}_{2\text{imi}}$), 3.25 (hept, 2H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $J = 6.6$ Hz), 3.15 (hept, 2H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $J = 6.6$ Hz), 2.66 (t, 2H, $\text{CH}_2\text{-C}_{\text{Phe}}$, $J = 7.7$ Hz), 1.66 (m, 2H, $\text{CH}_{2\text{alkyl}}$), 1.55-1.30 (m, 26H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $\text{CH}_{2\text{alkyl}}$), 0.92 (t, 3H, CH_3 , $J = 7.7$ Hz); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 162.6 (CH_{imi}), [148.5 (2C), 145.7 (2C), 143.7, 138.7, 129.6, 126.8 (C_{qaro})], [131.1, 128.7 (2C), 125.5, 124.6, 116.8 (CH_{aro})], 59.2 (2C) ($\text{CH}_{2\text{imi}}$), [29.4, 29.0 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$)], [35.4, 31.2, 30.8, 22.3 ($\text{CH}_{2\text{alkyl}}$)], [25.1, 24.8 (2C), 23.5 ($\text{CH}(\text{CH}_3)$)], 13.8 (CH_3); IR $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}): 2964, 2927,

1619, 1467, 1269, 1235, 1043, 1018, 853, 802, 757; **HRMS (ESI⁺)**: calculated for C₄₀H₅₄N₅ [M – Cl]⁺: 604.4379, found: 604.4347.



7.00.10⁻¹ mmol, 399 mg, 70 % **Yield**; **¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆)**: δ (ppm) = 9.56 (s, 1H, CH_{imi}), 9.53 (s, 1H, CH_{triazole}), 8.00 (s, 2H, CH_{aro}), 7.97 (d, 2H, CH_{Phe-aro}, *J* = 7.7 Hz), 7.59-7.51 (m, 3H, CH_{Phe-aro} + CH_{aro}), 7.46-7.40 (m, 3H, H_{Phe-aro} + CH_{aro}), 4.60 (s, 4H; CH_{2imi}), 3.20 (hept, 2H, CH(CH₃)₂, *J* = 6.9 Hz); 3.11 (hept, 4H, CH(CH₃)₂, *J* = 6.9 Hz), 1.46 (d, 6H, CH(CH₃)₂, *J* = 6.9 Hz), 1.37 (d, 6H, CH(CH₃)₂, *J* = 6.9 Hz), 1.30 (d, 6H, CH(CH₃)₂, *J* = 6.9 Hz), 1.22 (d, 6H, CH(CH₃)₂, *J* = 6.9 Hz); **¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆)**: δ (ppm) = 160.3 (CH_{imi}), [148.7, 147.5, 146.1, 138.5, 130.1, 129.8, 129.7 (C_{qaro})], [131.1, 129.0, 128.3, 125.4, 124.8 (CH_{aro})], 120.4 (CH_{triazole}), 116.2 (CH_{aro}), 53.8 (CH_{2imi}), 53.7 (CH_{2imi}), 28.8 (CH(CH₃)₂), 28.3 (CH(CH₃)₂), 25.0 (CH(CH₃)₂), 24.7 (CH(CH₃)₂), 23.3 (CH(CH₃)₂), 13.1 (CH(CH₃)₂); **IR ν̄ (cm⁻¹)**: 3363, 1623, 1473, 1252, 1048, 762; **HRMS (ESI⁺)**: calculated for C₃₅H₄₄N₅ [M – Cl]⁺: 534.3597, found: 534.3547.



1.60.10⁻¹ mmol, 102 mg, 54% **Yield**; **¹H NMR (400 MHz, D₂O)**: δ (ppm) = 8.30 (s, 1H CH_{im}), 8.36 (s, 1H, CH_{triazole}), 7.8 (s, 2H, CH_{aro}), 7.65 (t, 1H, CH_{aro}, *J* = 7.6 Hz), 7.51 (d, 2H, CH_{aro}, *J* = 7.6 Hz), 4.63 (s, 4H; CH_{2imi}), 3.55 (t; 2H; CH_{2triazole}, *J* = 6.4 Hz), 3.24 (hept, 2H, CH(CH₃)₂; *J* = 6.4 Hz), 3.14 (hept, 2H, CH(CH₃)₂; *J* = 6.4 Hz), 1.72 (m, 2H, CH_{2alkyl}), 1.46-1.42 (m, 14H, CH(CH₃)₂ + CH_{2alkyl}), 1.34-1.29 (m, 22H, CH(CH₃)₂ + CH_{2alkyl}); **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃)**: δ (ppm) = 160.5 (CH_{imi}), [178.5(2C) 175.7(2C), 168.7, 158.9 (C_{qaro})], [160.8, 154.3, 145.8 (CH_{aro})], 149.5 (CH_{triazole}), 90.7 (CH_{2-triazole}), 82.9 (CH_{2imi}), 82.7 (CH_{2imi}), [61.4 (CH_{2-OH}), 58.3, 58.2, 58.1, 57.9, 54.6, 54.0 (CH_{2alkyl})], [58.5, 58.0 (CH(CH₃)₂)], [53.2, 53.0, 51.8, 51.5 (CH(CH₃)₂)]; **IR ν̄ (cm⁻¹)**: 3363, 1623, 1473, 1252, 1048, 762.

Silver complexes :

Procedure:

Imidazolinium salts (1.0eq) were dissolved in dichloromethane (0.02M) and silver oxide (0.65 eq.) was added. The reaction mixture was stirred 4h in the dark before being filtered over celite and evaporated. The resulting solid was dissolved in dichloromethane (minimum) and *n*-pentane was added dropwise until complete precipitation to give a white solid, which was recovered by filtration, washed with *n*-pentane and dried.

CCCCCc1ccc(cc1)-c2cc(C#N)nn2Nc3ccc(cc3N4CC(C5=CC=C(C=C5)C(C)C)N4)C(Cl)Ag(C6=CC=C(C=C6)C(C)C)C7=CC=C(C=C7)C(C)C

- 295 -

Références bibliographiques :

1. Díez-Gonzalez, S.; Stevens, E. D.; Nolan, S. P., A (NHC)CuCl complex as a latent Click catalyst. *Chem. Commun.* **2008**, 4747-4749.
2. Wang, W.; Wu, J.; Xia, C.; Li, F., Reusable ammonium salt-tagged NHC-Cu(i) complexes: preparation and catalytic application in the three component click reaction. *Green. Chem.* **2011**, *13*, 3440-3445.
3. Díez-González, S.; Correa, A.; Cavallo, L.; Nolan, S. P., (NHC)Copper(I)-Catalyzed [3+2] Cycloaddition of Azides and Mono- or Disubstituted Alkynes. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 7558-7564.
4. Gaulier, C.; Hospital, A.; Legeret, B.; Delmas, A. F.; Aucagne, V.; Cisnetti, F.; Gautier, A., A water soluble CuI-NHC for CuAAC ligation of unprotected peptides under open air conditions. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 4005-4007.
5. Good, N. E.; Winget, G. D.; Winter, W.; Connolly, T. N.; Izawa, S.; Singh, R. M. M., Hydrogen Ion Buffers for Biological Research. *Biochemistry* **1966**, *5*, 467-477.
6. Presolski, S. I.; Hong, V.; Cho, S.-H.; Finn, M. G., Tailored Ligand Acceleration of the Cu-Catalyzed Azide-Alkyne Cycloaddition Reaction: Practical and Mechanistic Implications. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 14570-14576.
7. Howl, J., *Peptide Synthesis and Applications*. Humana Press: 2005.
8. Hong, V.; Presolski, S. I.; Ma, C.; Finn, M. G., Analysis and Optimization of Copper-Catalyzed Azide-Alkyne Cycloaddition for Bioconjugation. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 9879-9883.
9. Les synthèses des alcynes V.23 et V.24 ont été décrites dans la thèse de Pierre Adumeau
10. Buckley, B. R.; Khan, A. N.; Heaney, H., Mannich Reactions of Alkynes: Mechanistic Insights and the Role of Sub-Stoichiometric Amounts of Alkynylcopper(I) Compounds in the Catalytic Cycle. *Chemistry – A European Journal* **2012**, *18*, 3855-3858.
11. Adams, R. W.; Aguilar, J. A.; Atkinson, K. D.; Cowley, M. J.; Elliott, P. I. P.; Duckett, S. B.; Green, G. G. R.; Khazal, I. G.; López-Serrano, J.; Williamson, D. C., Reversible Interactions with para-Hydrogen Enhance NMR Sensitivity by Polarization Transfer. *Science* **2009**, *323*, 1708-1711.
12. Fekete, M.; Bayfield, O.; Duckett, S. B.; Hart, S.; Mewis, R. E.; Pridmore, N.; Rayner, P. J.; Whitwood, A. C., Iridium(III) Hydrido N-Heterocyclic Carbene-Phosphine Complexes as Catalysts in Magnetization Transfer Reactions. *Inorg. Chem.* **2013**, *52*, 13453-13461.
13. Haque, R. A.; Salman, A. W.; Budagumpi, S.; Abdullah, A. A.-A.; Abdul Hameed Al-Mударis, Z. A.; Abdul Majid, A. M. S., Silver(I)-N-heterocyclic carbene complexes of bis-imidazol-2-ylidenes having different aromatic-spacers: synthesis, crystal structure, and in vitro antimicrobial and anticancer studies. *Appl. Organomet. Chem.* **2013**, *27*, 465-473.
14. Kascatan-Nebioglu, A.; Panzner, M. J.; Tessier, C. A.; Cannon, C. L.; Youngs, W. J., N-Heterocyclic carbene-silver complexes: A new class of antibiotics. *Coord. Chem. Rev.* **2007**, *251*, 884-895.
15. (a) Teyssot, M.-L.; Jarrousse, A.-S.; Manin, M.; Chevy, A.; Roche, S.; Norre, F.; Beaudoin, C.; Morel, L.; Boyer, D.; Mahiou, R.; Gautier, A., Metal-NHC complexes: a survey of anti-cancer properties. *Dalton Trans.* **2009**, 6894-6902; (b) Gautier, A.; Cisnetti, F., Advances in metal-carbene complexes as potent anti-cancer agents. *Metallomics* **2012**, *4*, 23-32.
16. Banti, C. N.; Hadjikakou, S. K., Anti-proliferative and anti-tumor activity of silver(i) compounds. *Metallomics* **2013**, *5*, 569-596.
17. Kauffman, G., The role of gold in alchemy. Part I. *Gold Bull* **1985**, *18*, 31-44.
18. Arloing, F.; Dufourt, A.; Demonfaucon, J., Elimination of the orbitale in pulmonary tuberculous patients submitted to chrysotherapy. *Comptes rendus des séances de la société de biologie et des filiales* **1932**, *109*, 393-396.
19. Finkelstein, A. E.; Walz, D. T.; Batista, V.; Mizraji, M.; Roisman, F.; Misher, A., Auranofin. New oral gold compound for treatment of rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases* **1976**, *35*, 251-257.
20. Chaudiere, J.; L. Tappel, A., Interaction of Gold(I) with the Active Site of Selenium-Glutathione Peroxidase. *J. Inorg. Biochem.* **1984**, *20*, 313-325.
21. Gromer, S.; Arscott, L. D.; Williams, C. H.; Schirmer, R. H.; Becker, K., Human Placenta Thioredoxin Reductase: Isolation of the selenoenzyme, steady state kinetics, and inhibition by therapeutic gold compounds. *J. Biol. Chem.* **1998**, *273*, 20096-20101.
22. Barnard, P. J.; Baker, M. V.; Berners-Price, S. J.; Day, D. A., Mitochondrial permeability transition induced by dinuclear gold(I)-carbene complexes: potential new antimitochondrial antitumour agents. *J. Inorg. Biochem.* **2004**, *98*, 1642-1647.
23. Liberman, E. A.; Topaly, V. P.; Tsofina, L. M.; Jasaitis, A. A.; Skulachev, V. P., Mechanism of Coupling of Oxidative Phosphorylation and the Membrane Potential of Mitochondria. *nature* **1969**, 222.

24. Barnard, P. J.; Wedlock, L. E.; Baker, M. V.; Berners-Price, S. J.; Joyce, D. A.; Skelton, B. W.; Steer, J. H., Luminescence Studies of the Intracellular Distribution of a Dinuclear Gold(I) N-Heterocyclic Carbene Complex. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 5966-5970.
25. Barnard, P. J.; Berners-Price, S. J., Targeting the mitochondrial cell death pathway with gold compounds. *Coord. Chem. Rev.* **2007**, *251*, 1889-1902.
26. Hickey, J. L.; Ruhayel, R. A.; Barnard, P. J.; Baker, M. V.; Berners-Price, S. J.; Filipovska, A., Mitochondria-Targeted Chemotherapeutics: The Rational Design of Gold(I) N-Heterocyclic Carbene Complexes That Are Selectively Toxic to Cancer Cells and Target Protein Selenols in Preference to Thiols. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 12570-12571.
27. Baker, M. V.; Barnard, P. J.; Berners-Price, S. J.; Brayshaw, S. K.; Hickey, J. L.; Skelton, B. W.; White, A. H., Cationic, linear Au(I) N-heterocyclic carbene complexes: synthesis, structure and anti-mitochondrial activity. *Dalton Trans.* **2006**, 3708-3715.
28. Siciliano, T. J.; Deblock, M. C.; Hindi, K. M.; Durmus, S.; Panzner, M. J.; Tessier, C. A.; Youngs, W. J., Synthesis and anticancer properties of gold(I) and silver(I) N-heterocyclic carbene complexes. *J. Organomet. Chem.* **2011**, *696*, 1066-1071.
29. Weaver, J.; Gaillard, S.; Toye, C.; Macpherson, S.; Nolan, S. P.; Riches, A., Cytotoxicity of Gold(I) N-Heterocyclic Carbene Complexes Assessed by Using Human Tumor Cell Lines. *Chemistry – A European Journal* **2011**, *17*, 6620-6624.
30. Baker, M. V.; Barnard, P. J.; Berners-Price, S. J.; Brayshaw, S. K.; Hickey, J. L.; Skelton, B. W.; White, A. H., Synthesis and structural characterisation of linear Au(I) N-heterocyclic carbene complexes: New analogues of the Au(I) phosphine drug Auranofin. *J. Organomet. Chem.* **2005**, *690*, 5625-5635.
31. Hackenberg, F.; Müller-Bunz, H.; Smith, R.; Streciwilk, W.; Zhu, X.; Tacke, M., Novel Ruthenium(II) and Gold(I) NHC Complexes: Synthesis, Characterization, and Evaluation of Their Anticancer Properties. *Organometallics* **2013**, *32*, 5551-5560.
32. (a) Medvetz, D. A.; Hindi, K. M.; Panzner, M. J.; Ditto, A. J.; Yun, Y. H.; Youngs, W. J., Anticancer Activity of Ag(I) N-Heterocyclic Carbene Complexes Derived from 4,5-Dichloro-1H-Imidazole. *Met.-Based Drugs* **2008**, *2008*; (b) Panzner, M. J.; Hindi, K. M.; Wright, B. D.; Taylor, J. B.; Han, D. S.; Youngs, W. J.; Cannon, C. L., A theobromine derived silver N-heterocyclic carbene: synthesis, characterization, and antimicrobial efficacy studies on cystic fibrosis relevant pathogens. *Dalton Trans.* **2009**, 7308-7313.
33. (a) Eloy, L.; Jarrousse, A.-S.; Teyssot, M.-L.; Gautier, A.; Morel, L.; Jolival, C.; Cresteil, T.; Roland, S., Anticancer Activity of Silver–N-Heterocyclic Carbene Complexes: Caspase-Independent Induction of Apoptosis via Mitochondrial Apoptosis-Inducing Factor (AIF). *ChemMedChem* **2012**, *7*, 805--814; (b) Bernardi, T.; Badel, S.; Mayer, P.; Groelly, J.; de Frémont, P.; Jacques, B.; Braunstein, P.; Teyssot, M.-L.; Gaulier, C.; Cisnetti, F.; Gautier, A.; Roland, S., High-Throughput Screening of Metal-N-Heterocyclic Carbene Complexes against Biofilm Formation by Pathogenic Bacteria. *ChemMedChem* **2014**, *9*, 1140--1144.
34. Ibrahim, H.; Gibard, C.; Hesling, C.; Guillot, R.; Morel, L.; Gautier, A.; Cisnetti, F., 'Auto-click' functionalization for diversified copper(I) and gold(I) NHCs. *Dalton Trans.* **2014**, *43*, 6981-6989.
35. (a) Cisnetti, F.; Gautier, A., Metal/N-Heterocyclic Carbene Complexes: Opportunities for the Development of Anticancer Metallodrugs. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 11976-11978; (b) Teyssot, M.-L.; Jarrousse, A.-S.; Chevry, A.; De Haze, A.; Beaudoin, C.; Manin, M.; Nolan, S.; Díez-González, S.; Morel, L.; Gautier, A., Toxicity of Copper(I)–NHC Complexes Against Human Tumor Cells: Induction of Cell Cycle Arrest, Apoptosis, and DNA Cleavage. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 314--318.
36. Moran, N. A., Accelerated evolution and Muller's ratchet in endosymbiotic bacteria. *Proceedings of the National Academy of Sciences* **1996**, *93*, 2873-2878.
37. Özdemir, İ.; Denizci, A.; Öztürk, H. T.; Çetinkaya, B., Synthetic and antimicrobial studies on new gold(I) complexes of imidazolidin-2-ylidenes. *Appl. Organomet. Chem.* **2004**, *18*, 318-322.
38. Doğan, Ö.; Kaloğlu, N.; Demir, S.; Özdemir, İ.; Günel, S.; Özdemir, İ., Synthesis and antimicrobial activity of novel gold(I) N-heterocyclic carbene complexes. *Monatsh Chem* **2013**, *144*, 313-319.
39. Hindi, K. M.; Panzner, M. J.; Tessier, C. A.; Cannon, C. L.; Youngs, W. J., The Medicinal Applications of Imidazolium Carbene-Metal Complexes. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 3859-3884.
40. Drake, P. L.; Hazelwood, K. J., Exposure-Related Health Effects of Silver and Silver Compounds: A Review. *Annals of Occupational Hygiene* **2005**, *49*, 575-585.
41. Liu, W.; Bendorf, K.; Hagenbach, A.; Abram, U.; Niu, B.; Mariappan, A.; Gust, R., Synthesis and biological studies of silver N-heterocyclic carbene complexes derived from 4,5-diarylimidazole. *European Journal of Medicinal Chemistry* **2011**, *46*, 5927-5934.
42. Poupard, J. A.; Walsh, L. R.; Kleger, B., *Antimicrobial Susceptibility Testing: Critical Issues for the 90's*. Springer: 1994.
43. Patil, S.; Dietrich, K.; Deally, A.; Gleeson, B.; Müller-Bunz, H.; Paradisi, F.; Tacke, M., Synthesis, Cytotoxicity and Antibacterial Studies of Novel Symmetrically and Nonsymmetrically 4-

(Methoxycarbonyl)benzyl-Substituted N-Heterocyclic Carbene–Silver Acetate Complexes. *Helv. Chim. Acta* **2010**, *93*, 2347-2364.

44. Patil, S.; Deally, A.; Gleeson, B.; Müller-Bunz, H.; Paradisi, F.; Tacke, M., Synthesis, cytotoxicity and antibacterial studies of symmetrically and non-symmetrically benzyl- or p-cyanobenzyl-substituted N-Heterocyclic carbene–silver complexes. *Appl. Organomet. Chem.* **2010**, *24*, 781-793.

45. Patil, S.; Deally, A.; Gleeson, B.; Muller-Bunz, H.; Paradisi, F.; Tacke, M., Novel benzyl-substituted N-heterocyclic carbene-silver acetate complexes: synthesis, cytotoxicity and antibacterial studies. *Metallomics* **2011**, *3*, 74-88.

46. Knapp, A. R.; Panzner, M. J.; Medvetz, D. A.; Wright, B. D.; Tessier, C. A.; Youngs, W. J., Synthesis and antimicrobial studies of silver N-heterocyclic carbene complexes bearing a methyl benzoate substituent. *Inorg. Chim. Acta* **2010**, *364*, 125-131.

47. Wright, B. D.; Shah, P. N.; McDonald, L. J.; Shaeffer, M. L.; Wagers, P. O.; Panzner, M. J.; Smolen, J.; Tagaev, J.; Tessier, C. A.; Cannon, C. L.; Youngs, W. J., Synthesis, characterization, and antimicrobial activity of silver carbene complexes derived from 4,5,6,7-tetrachlorobenzimidazole against antibiotic resistant bacteria. *Dalton Trans.* **2012**, *41*, 6500-6506.

48. Melaiye, A.; Sun, Z.; Hindi, K. M.; Milsted, A.; Ely, D.; Reneker, D. H.; Tessier, C. A.; Youngs, W. J., Silver(I)–Imidazole Cyclophane gem-Diol Complexes Encapsulated by Electrospun Tecophilic Nanofibers: Formation of Nanosilver Particles and Antimicrobial Activity. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 2285-2291.

49. Costerton, J. W.; Lewandowski, Z.; DeBeer, D.; Caldwell, D.; Korber, D.; James, G., Biofilms, the customized microniche. *J. Bacteriol.* **1994**, *176*, 2137-2142.

50. « Biofilm », Wikipédia, l'encyclopédie libre, <http://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Biofilm&oldid=107268260> (Page consultée le octobre 11, 2014).

51. Kaplan, J. B.; Izano, E. A.; Gopal, P.; Karwacki, M. T.; Kim, S. H.; Bose, J. L.; Bayles, K. W.; Horswill, A. R., Low Levels of β -Lactam Antibiotics Induce Extracellular DNA Release and Biofilm Formation in *Staphylococcus aureus*. *mBio* **2012**, *3*.

52. Remaut, H.; Fronzes, R., *Bacterial Membranes: Structural and Molecular Biology*. Caister Academic Press: 2014.

53. (a) Demberelnyamba, D.; Kim, K.-S.; Choi, S.; Park, S.-Y.; Lee, H. S.; Kim, C.-J.; Yoo, I.-D., Synthesis and antimicrobial properties of imidazolium and pyrrolidinium salts. *Biorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 853-857; (b) Holla, B. S.; Mahalinga, M.; Karthikeyan, M. S.; Poojary, B.; Akberali, P. M.; Kumari, N. S., Synthesis, characterization and antimicrobial activity of some substituted 1,2,3-triazoles. *European Journal of Medicinal Chemistry* **2005**, *40*, 1173-1178.

54. Villiers, A., Sur la transformation de la fécule en dextrine par le ferment butyrique. *Compt. Rend. Fr. Acad. Sci.* **1891**, 435-438.

55. Uekama, K.; Hirayama, F.; Irie, T., Cyclodextrin Drug Carrier Systems. *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 2045-2076.

56. Szejtli, J.; Szenté, L., Elimination of bitter, disgusting tastes of drugs and foods by cyclodextrins. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* **2005**, *61*, 115-125.

57. Loftsson, T.; Brewster, M. E., Pharmaceutical applications of cyclodextrins. 1. Drug solubilization and stabilization. *J. Pharm. Sci.* **1996**, *85*, 1017-1025.

58. Sharma, U. S.; Balasubramanian, S. V.; Straubinger, R. M., Pharmaceutical and physical properties of paclitaxel (taxol) complexes with cyclodextrins. *J. Pharm. Sci.* **1995**, *84*, 1223-1230.

59. (a) Legrand, F.-X.; Menand, M.; Sollogoub, M.; Tilloy, S.; Monflier, E., An N-heterocyclic carbene ligand based on a [small beta]-cyclodextrin-imidazolium salt: synthesis, characterization of organometallic complexes and Suzuki coupling. *New J. Chem.* **2011**, *35*, 2061-2065; (b) Guitet, M.; Marcelo, F.; de Beaumais, S. A.; Zhang, Y.; Jiménez-Barbero, J.; Tilloy, S.; Monflier, E.; Ménand, M.; Sollogoub, M., Diametrically Opposed Carbenes on an α -Cyclodextrin: Synthesis, Characterization of Organometallic Complexes and Suzuki–Miyaura Coupling in Ethanol and in Water. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, *2013*, 3691-3699.

60. Yoshikiyo, K.; Matsui, Y.; Yamamoto, T., Determination of Binding Constants for Inclusion Complexes of Cyclodextrins with Organic Solvents, Ethylene Glycol, and Its Related Compounds by Means of ¹H NMR Spectroscopy. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2012**, *85*, 1206-1209.

61. Wenz, G., Cyclodextrins as Building Blocks for Supramolecular Structures and Functional Units. *Angewandte Chemie International Edition in English* **1994**, *33*, 803-822.

62. (a) Pearce, A. J.; Sinaÿ, P., Diisobutylaluminum-Promoted Regioselective De-O-benzoylation of Perbenzylated Cyclodextrins: A Powerful New Strategy for the Preparation of Selectively Modified Cyclodextrins. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3610-3612; (b) Guieu, S.; Sollogoub, M., Multiple Homo- and Hetero-functionalizations of α -Cyclodextrin through Oriented Deprotections. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 2819-2828; (c) Guieu, S.; Sollogoub, M., Regiospecific Tandem Azide-Reduction/Deprotection To Afford Versatile Amino Alcohol-Functionalized α - and β -Cyclodextrins. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 7060-7063.

Conclusion générale

Les travaux ayant été réalisés durant cette thèse avaient pour but le développement de méthodes permettant l'accès en peu d'étapes à des métallo-NHC du groupe 11 de nature variée. Une rétrospection sur des concepts fondamentaux de la chimie nous a permis l'élaboration de stratégies les plus simples possibles. Par exemple, l'utilisation de solvants courants et non nocifs comme les alcools ou l'eau faisait partie d'un cahier des charges que nous voulions respecter aussi souvent que possible. Le fait de privilégier des réactifs peu toxiques et des conditions réactionnelles simples à mettre en œuvre faisait également partie de nos préoccupations principales. De ce fait, pour la purification de nos produits, nous avons utilisé principalement des méthodes reposant sur l'extraction ou la recristallisation et minimisé l'utilisation de la chromatographie.

Les sels d'imidazolinium, précurseurs de NHC, sont le plus souvent synthétisés *via* une étape de réduction d'une bisimine avant cyclisation. Pour éviter cette étape, nous avons décrit une synthèse, réalisée à l'échelle de la dizaine de gramme, permettant la formation directe de bisamines, à l'aide du 1,2-dibromoéthane. Si cette réaction n'est applicable que dans le cas de la synthèse de composés peu encombrés, elle répond néanmoins à tous les critères énoncés ci-dessus.

La métallation directe des sels d'imidazoli(ni)um est, en général, réalisée à l'aide de bases fortes, nécessitant un contrôle strict des conditions opératoires (milieu anaérobie et anhydre), à cause de la formation transitoire d'un carbène libre hautement réactif. Si la méthode de transmétallation à partir de complexes Ag-NHC, décrite par Lin, est une alternative largement répandue, une étape de synthèse supplémentaire est nécessaire, et des sous-produits difficilement valorisables sont générés. Nous avons décrit l'utilisation d'une base relativement faible, l'ammoniaque, qui permet d'accéder directement à des complexes Cu-NHC avec des conditions faciles à mettre en œuvre et permettant l'accès aux produits en quelques heures (après filtration ou extraction). L'ammoniaque, qui joue également le rôle de ligand pour la formation transitoire du complexe métallant $[\text{Cu}(\text{NH}_3)_2]^+$, n'est pas assez basique pour que l'équilibre de déprotonation du centre précarbénique soit favorable, mais la précipitation des complexes Cu-NHC dans un solvant adéquat déplace favorablement celui-ci. Cette méthode a également pu être étendue à la synthèse de complexes Ag-NHC.

Au regard des applications principales des métallo-NHC (la catalyse et, plus récemment, la conception de métallodrogues), la modulation facile de certaines de leurs caractéristiques physico-chimiques est un avantage évident. Nous avons développé trois stratégies de fonctionnalisation, réalisées par cycloaddition azoture-alcyne. Cette réaction, décrite comme « la crème de la crème » de la « *Click Chemistry* » par Sharpless, était la

stratégie de choix pour respecter les critères de synthèse que nous nous étions fixés. Des fonctions azoture, introduites en périphérie des NHC classiques de type (S)IPr et (S)IMes ont pu être « clickées » avec des alcynes portant des groupements fonctionnels. Dans la stratégie de pré-fonctionnalisation, la réaction avec l'alcyne a lieu sur un précurseur qui, une fois métallé, forme le complexe modifié. $[\text{Cu}(\text{Cl}_2\text{Phen})(\text{SIMes})\text{Cl}]$, un catalyseur développé au laboratoire, a été utilisé pour permettre la cycloaddition entre les azotures portés par nos précurseurs et des alcynes de nature variée (sels d'ammonium hydrophiles ou dérivé proluminescent de coumarine, par exemple). Nous avons également décrit la post-fonctionnalisation de complexes Au-NHC (portant des azotures) par des réactions thermiques d'Huisgen ou des cycloadditions promues par la tension de cycle (SPAAC). Si la SPAAC est très efficace, la réaction thermique d'Huisgen est restreinte aux alcynes électroniquement activés.

Une modification très intéressante de cette dernière méthode de post-fonctionnalisation nous a permis d'élaborer une dernière stratégie, l'auto-fonctionnalisation. En effet, en présence d'un alcyne, les complexes Cu-NHC portant un azoture sont capables de jouer à la fois le rôle de substrat et de catalyseur dans leur propre fonctionnalisation. Donc, à partir de complexes précurseurs Cu-NHC communs, et en une seule étape, nous avons pu accéder à une famille de composés. De plus, ces complexes Cu-NHC fonctionnalisés peuvent être sujets à une réaction de transmétallation permettant l'accès aux complexes Au-NHC fonctionnalisés correspondants.

Une fois ces méthodes robustes mises au point, la synthèse de complexes aux squelettes communs portant des groupements périphériques de natures diverse a été entreprise et nous avons étudié préliminairement certaines de leurs applications. En effet, les complexes Cu-NHC modifiés avec des groupements ammonium sont relativement solubles dans milieux biocompatibles, tels que l'eau pure ou tamponnée. Nous avons alors étudié la capacité de ces complexes à catalyser des réactions de CuAAC avec des biomolécules telles que des acides aminés. Ces complexes ont montré une activité très intéressante puisqu'ils permettent de réaliser ces réactions de CuAAC en présence d'air, sans dégradation des catalyseurs. Globalement, la compréhension précise du mécanisme de CuAAC (étant impliqué dans les réactions d'auto-fonctionnalisation des Cu-NHC aussi bien que lors de leurs utilisations en tant que catalyseurs) est nécessaire pour l'élaboration d'espèces originales possédant les meilleurs activités possibles. En effet, s'il est connu que le mécanisme de la cycloaddition d'un alcyne et d'un azoture nécessite deux centres cuivre(I), dans un intermédiaire clé,

l'environnement du catalyseur (groupements portés par ses ligands) est déterminant, et ce rôle n'est pas totalement compris à ce jour.

L'activité antibactérienne des complexes Ag-NHC modifiés avec des groupements hydrophobes, tels que des chaînes alkyles ou des aromatiques, a également été abordée. Les activités encourageantes déterminées seront approfondies prochainement, notamment en considérant des complexes plus hydrophiles. L'inclusion des complexes Ag-NHC dans les cavités hydrophobes de cyclodextrines, pourrait générer des complexes d'inclusion globalement hydrophiles. Ces adduits pourraient, par exemple, être une solution pour éviter l'utilisation de DMSO lors des tests biologiques, supprimant un biais inévitable engendré par l'utilisation de ce solvant pour des composés liposolubles. Pour l'instant, seule l'inclusion d'un sel d'imidazolinium modifié avec une chaîne alkyle, a été réalisée avec succès, et l'introduction d'un *stopper* pourrait être la solution pour l'inclusion de complexes d'argent.

Ces travaux de thèses amènent à de nombreuses perspectives pour compléter certains des résultats préliminaires présentés, notamment en ce qui concerne les applications des métallo-NHC fonctionnalisés. Pour commencer, après avoir montré la faisabilité et les avantages de l'utilisation de la méthode de métallation à l'ammoniacale, il serait pertinent d'étendre cette stratégie pour la synthèse de complexes d'autres métaux, en commençant par le seul élément du groupe 11 que nous n'avons pas encore considéré, l'or. D'autre part, grâce à notre stratégie d'auto-fonctionnalisation, nous ayant déjà permis d'accéder aux complexes Cu-NHC et Au-NHC fonctionnalisés avec un sucre, l'introduction de groupements vectorisants connus, comme des dérivés de l'acide folique, par exemple, pourrait permettre l'obtention de complexes actifs contre les cellules cancéreuses. De plus ces complexes pourraient être sélectifs, ce qui est intrinsèquement difficile avec des complexes non fonctionnalisés. Enfin, l'immobilisation de complexes métal-NHC sur des nanoparticules, en particulier magnétiques, en vue de leur hétérogénéisation est un sujet de recherche actuel. En faisant réagir $[\text{Cu}(\text{NHCN}_3)\text{Cl}]$ avec des nanoparticules modifiées avec un alcyne selon la méthode d'auto-fonctionnalisation, nous pourrions obtenir très facilement, dans un premier temps, un catalyseur recyclable pour la CuAAC. Ces systèmes pourraient être considérés pour les autres réactions catalysées par le cuivre(I), et, de plus, pourraient subir des transmétalements pour introduire d'autres centres métalliques, pour la catalyse d'autres types de réactions.

Annexes

**Synthesis of 1,3-bis(2,4,6-trimethylphenyl)-imidazolinium salts : SIMes.HCl,
SIMes.HBr, SIMes.HBF₄ and SIMes.HPF₆.**

Authors

Abstract: *N,N'*-bis-(2,4,6-trimethylphenylamino)ethane dihydrobromide is obtained in a single step through the dialkylation of dibromoethane. It serves as a versatile starting material for the synthesis of imidazolium salts: SIMes.HBr, SIMes.HCl, SIMes.HPF₆ and SIMes.HBF₄.

Introduction: Azolium salts have become indispensable starting materials in *N*-heterocyclic carbene (NHC) chemistry. From being a laboratory curiosity, NHCs occupy now an important position in contemporary organometallic chemistry as powerful ligands for many catalytic reactions (*ie*: Negishi, Kumada-Tamao-Corriu, Sonogashira and Suzuki-Miyaura cross-coupling reaction, Buchwald-Hartwig amination, aerobic oxidation, CuAAC reaction ...) as well as organocatalysts. Although diverse strategies have been developed to synthesize imidazolinium salts, they generally require the reduction of an intermediate diimine. This usually involves stoichiometric borohydride in an exothermic process which could present difficulties and hazards to scale-up. We report a simple gram scale synthesis of several imidazolidinium salts (Br, Cl, PF₆ and BF₄). Through a direct double alkylation of 1,2-dibromethane, the corresponding diamine is obtained which serves as convenient starting material for the salts described above using convenient known procedures.

MATERIALS

REAGENTS

- 2,4,6-Trimethylaniline
- 1,2-Dibromoethane
- Methanol (technical)
- Ethanol (technical and absolute)
- Aqueous HBF_4 (60%)
- Aqueous HPF_6 (60%)
- Diethyl ether
- Sodium carbonate
- Acetyl chloride
- Ethyl acetate
- Anhydrous Na_2SO_4
- Formic acid
- Triethyl orthoformate

EQUIPMENT

- Round-bottomed flasks (250 mL, 500 mL and 1 L)
- Teflon-coated stirring bars
- Filtration funnels
- Thermally controlled stirring plate
- A distillation apparatus
- A thermometer.
- A separation funnel.

PROCEDURE:

Synthesis of *N,N'*-bis-(2,4,6-trimethylphenylamino)ethane dihydrobromide.

- 1| Weigh out 40.5 g (0.3 mol) of 2,4,6-trimethylaniline in a 250 mL round-bottomed flask with a stirring bar.
- 2| Add 22.5 g (0.125 mol) of 1,2-dibromoethane.
- 3| Add 30 mL of methanol.
- 4| Stir the reaction mixture under reflux for 24 h.
☐ **PAUSEPOINT** : a solid forms during the reaction, usually after 18 h.
- 5| The solution is cooled down to room temperature and stirred for an additional 2 h.
- 6| Filter off the formed brownish precipitate, wash it with 50 mL of methanol, 100 mL of ethyl acetate, 100 mL of diethyl ether and dry under an air flux for one hour to obtain a white powder.

Synthesis of *N,N'*-bis-(2,4,6-trimethylphenylamino)ethane dihydrochloride

- 1| Weigh out 37.8 g (82.5 mmol) of *N,N'*-bis-(2,4,6-trimethylphenylamino)ethane dihydrobromide in a 1 L round-bottomed flask.
- 2| Add 500 mL of diethyl ether and 25 g (235.8 mmol) of solution of sodium carbonate in 200 mL water.
- 3| Stir vigorously the solution for 2 h.

4| Separate the organic layer, extract the aqueous phase with 100 mL of diethyl ether and dry the combined phases over anhydrous Na_2SO_4 .

5| Add 200 mL of ethanol in a 500 mL round-bottomed flask immersed in a water bath.

6| Add 19.0 g (242 mmol) of acetyl chloride dropwise while maintaining the temperature close to room temperature. Then stir the solution for 30 minutes at room temperature.

7| Add the ethanolic HCl solution to the ether.

□ **PAUSEPOINT** : A white solid forms immediately.

8| Filter off the solid and dry it to constant weight in an oven (90°C).

***1,3-bis-(2,4,6-trimethylphenyl)imidazolinium bromide or chloride*¹**

1| Weigh out 20.0 g of *N,N'*-bis-(2,4,6-trimethylphenylamino)ethane dihydrobromide (43.7 mmol) or chloride (58.3 mmol) in a two-necked 250 mL round-bottomed flask equipped with a distillation apparatus and a thermometer.

2| Add 150 mL of triethyl orthoformate and seven drops of formic acid.

3| Heat the white suspension until the internal temperature reaches 115°C and maintain at this temperature for 30 minutes.

□ **PAUSEPOINT** : Ethanol is collected during the heating, as indicated by the temperature of vapors. During the heating, the white solid dissolves to re-precipitate only a few minutes later.

4| Cool down the reaction mixture to room temperature and wait for 2 h.

5| Filter the white powder, wash it with 2×100 mL of diethyl ether and dry under an air flux.

***Synthesis of 1,3-bis-(2,4,6-trimethylphenyl)imidazolinium tetrafluoroborate or hexafluorophosphate.*²**

1| Weigh out 5.0 g (13 mmol) of 1,3-bis-(2,4,6-trimethylphenyl)imidazolinium bromide in a 100 mL round-bottomed flask.

2| Add 30 mL of ethanol.

3| Add 4.0 mL of 60% aqueous HBF_4 or HPF_6 .

4| A white solid forms immediately. In the case of the tetrafluoroborate salt, 5 mL of ethanol are added. Stir the reaction in an ice bath for 45 minutes.

5| Filter the solid, wash it with 5 mL of cold ethanol and 5 mL of diethyl ether.

6| Dry the white solid in a desiccator under reduced pressure.

Timing.

N,N'-bis-(2,4,6-trimethylphenylamino)ethane dihydrobromide: 30 h

N,N'-bis-(2,4,6-trimethylphenylamino)ethane dihydrochloride: 5 h

1,3-bis-(2,4,6-trimethylphenyl)imidazolinium bromide (SIMes.HBr): 4 h

1,3-bis-(2,4,6-trimethylphenyl)imidazolinium chloride (SIMes.HCl) : 4 h

1,3-bis-(2,4,6-trimethylphenyl)imidazolinium tetrafluoroborate (SIMes.HBF₄) : 2 h

1,3-bis-(2,4,6-trimethylphenyl)imidazolinium tetrafluoroborate (SIMes.HPF₆) : 2 h

Troubleshooting.

The batch of *N,N'*-bis-(2,4,6-trimethylphenylamino)ethane dihydrobromide might contain up to 7% of 2,4,6-trimethylaniline hydrobromide.

Solution: the batch was stirred for 10 minutes in boiling methanol; the solution was allowed to stand at room temperature overnight and filtered to afford pure diamine dihydrobromide as a white solid.

Anticipated results.

Typical isolated yield *N,N'*-bis-(2,4,6-trimethylphenylamino)ethane dihydrobromide should be 45–55% (37.8 g).

Typical isolated yield *N,N'*-bis-(2,4,6-trimethylphenylamino)ethane dihydrochloride should be 93% (28.4 g).

Typical isolated yield for 1,3-bis-(2,4,6-trimethylphenyl)imidazolinium bromide (SIMes.HBr) should be 95–99% (16.7 g).

Typical isolated yield for 1,3-bis-(2,4,6-trimethylphenyl)imidazolinium chloride (SIMes.HCl) should be 93–99% (18.68 g).

Typical isolated yield for 1,3-bis-(2,4,6-trimethylphenyl)imidazolinium tetrafluoroborate should be 97% (4.98 g).

Typical isolated yield for 1,3-bis-(2,4,6-trimethylphenyl)imidazolinium hexafluorophosphate should be 95% (5.61 g).

References.

1–Arduengo A. J.; Krafczyk R.; Schmutzler R.; Craig H.A.; Goerlich J. R.; Marshall, W. J.; Unverzagt M. “Imidazolyidenes, imidazolinyliidenes and imidazolidines” *Tetrahedron* 1999, **55**, 14523–14534.

2– Related method: Viciu M.S.; Navarro O.; Germaneau, R. F.; Kelly R. A.; Sommer W.; Marion N.; Stevens E. D.; Cavallo L.; Nolan S. P. “Synthetic and Structural Studies of (NHC)Pd(allyl)Cl Complexes (NHC = *N*-heterocyclic carbene) *Organometallics* **2004**, 23, 1629–1635.

Associated publications.

“Synthesis of 1,2 diamines under environmentally benign conditions: application for the preparation of imidazolidiniums” *Tetrahedron Letters* 2010, **51**, 1265–1268.

Simple and scalable iodination of 2,6–dialkylanilines: useful building blocks for synthesis.

Published online in *Protocol Exchange* (2012) (<http://www.nature.com/protocolexchange/>),

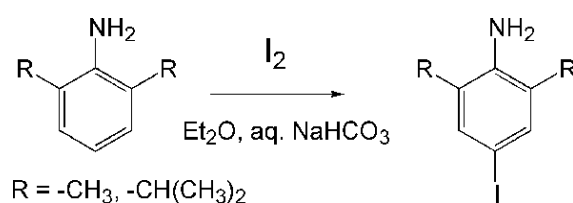
doi: 10.1038/protex.2012.058

Housssein Ibrahim, Clémentine Gibard, Audrey Hospital, Christelle Gaulier, Natasha Hewitt, Arnaud Gautier* and Federico Cisnetti*

Institut de Chimie de Clermont-Ferrand, CNRS & Université Blaise Pascal, BP 80026
63171 Aubière Cedex, France

arnaud.gautier@univ-bpclermont.fr; federico.cisnetti@univ-bpclermont.fr

Abstract: The synthesis of 4-iodo-2,6-dimethylaniline and 4-iodo-2,6-diisopropylaniline is described. Both compounds were easily obtained in using an aromatic iodination reaction with molecular iodine. The desired products were isolated in nearly quantitative yields after a simple extraction. The crude materials are pure according to NMR.



Introduction: 4-iodo-2,6-dialkylanilines are useful building blocks for chemical synthesis as highlighted in several recent publications describing diversified applications: medicinal chemistry [1,2,3], materials[4] and ligand design for catalysis[5] (see also associated publications: Hospital *et al. Dalton Trans.*, 2012; Gaulier *et al. Chem. Commun.* 2012, Gibard *et al., Organometallics* 2012). These synthons are usually obtained by aromatic iodination of commercial 4,6-diiodoanilines. Most protocols imply the use of iodine monochloride, a hazardous fuming liquid[1,4,5], sophisticated

reagents (benzyltrimethylammonium dichloriodate[3,6], [K(18-crown-6)]ICl₂[7]) or iodine in combination with other reagents (Ag₂SO₄[8], iodic acid [2]). However, almost 50 years ago, the first publication describing the aromatic iodination of 2,6–dimethylaniline (Suzuki *et al.*, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 1965) implied a much simpler procedure using molecular iodine, which is also less hazardous than ICl. However, the isolation of the desired was reported only in moderate yield after a lengthy steam–distillation. While repeating this experiment we discovered that the crude material quantitatively recovered prior to distillation was analytically pure and could be used for further reactions. This simple protocol was simply scaled up to about 100 g of 4–iodo–2,6–dimethylaniline and 4–iodo–2,6–diisopropylaniline.

MATERIALS

REAGENTS

- 2,6–dimethylaniline (liquid)
- 2,6–diisopropylaniline (liquid)
- molecular diiodine (solid)
- diethyl ether
- saturated aqueous sodium carbonate
- saturated aqueous sodium thiosulfate
- CDCl₃ for NMR sample preparation

EQUIPMENT

- balance
- fume hood
- 2 L two-necked round-bottomed flask
- funnel
- 2L separation funnel
- 1 L or 2 L round-bottomed evaporation flask
- 100 mL dropping funnel
- mechanical stirrer
- rotary evaporator
- high vacuum pump
- large crystallising dish
- NMR spectrometer and tubes for NMR characterisation

PROCEDURE:

Synthesis of 4-iodo-2,6-diisopropylaniline

1) Equip a 2 L two-necked flask with a mechanic agitator

2) Weigh out 119 g (0.466 mol) of iodine in a 500 mL round-bottomed flask. Dissolve it in 400 mL of diethyl ether. Pour the resulting solution into a 2 L two-necked flask using a funnel. Wash the funnel with a minimal amount of diethyl ether.

CAUTION: If the balance is not inside a fume hood, iodine must be weighed in a stoppered flask. In this case, the zero of the balance must be set with the round bottomed flask *and* the stopper. The flask is then removed from the balance and iodine added inside a fume hood. The flask is stopper and weighed. This process is repeated until the desired mass is reached.

3) Add 1 L of a saturated sodium bicarbonate solution.

4) Charge a dropping funnel with 80.0 mL (75.2 g, 424 mmol) of 2,6-diisopropylaniline. Add the aniline dropwise in the stirred reaction mixture (approximate duration: 5 min). Gas evolution is observed.

CAUTION: In the case the gaseous evolution becomes too vigorous, addition and stirring can be temporarily halted.

5) Stir vigorously the resulting biphasic mixture for 2 h. Gas evolution continues in the beginning of this period.

PAUSEPOINT: It is possible to check the complete conversion by thin layer chromatography (stationary phase SiO_2 , elution with ethyl acetate/cyclohexane v/v 2:8 $R_f(2,6\text{-diisopropylaniline}) = 0.60$, $R_f(4\text{-iodo-2,6-diisopropylaniline}) = 0.55$)

6) Destroy excess iodine by addition of sodium thiosulfate until the aqueous phases becomes perfectly colourless.

PAUSEPOINT: The colour of the aqueous phase is better observed by temporarily stopping agitation.

7) Separate the ethereal layer and extract the aqueous phase with 200 mL of diethyl ether.

8) Washing the combined organic phase with 300 mL of water, dry it over anhydrous sodium sulfate and evaporate using a rotary evaporator.

9) Dry the resulting dark liquid in high vacuum overnight.

10) Characterize the oily product by $^1\text{H-NMR}$ in CDCl_3 .

Synthesis of 4-iodo-2,6-dimethylaniline

1) Equip a 2 L two-necked flask equipped with a mechanic agitator

2) Weigh out 119 g (0.466 mol) of iodine in a 500 mL round-bottomed flask. Dissolve it in 400 mL of diethyl ether. Pour the resulting solution into a 2 L two-necked flask using a funnel. Wash the funnel with a minimal amount of diethyl ether.

CAUTION: If the balance is not inside a fume hood, iodine must be weighed in a stoppered flask. In this case, the zero of the balance must be set with the round bottomed flask *and* the stopper. The flask is then removed from the balance and iodine added inside a fume hood. The flask is stopper and weighed. This process is repeated until the desired mass is reached.

3) Add 1 L of a saturated sodium bicarbonate solution.

4) Charge a dropping funnel with 52.4 mL (51.4 g, 424 mmol) of 2,6-dimethylaniline. Add the aniline dropwise in the stirred reaction mixture (approximate duration: 5 min). Gas evolution is observed.

CAUTION: In the case the gaseous evolution becomes too vigorous, addition and stirring can be temporarily halted.

5) Stir vigorously the resulting biphasic mixture for 2 h. Gas evolution continues in the beginning of this period.

PAUSEPOINT: It is possible to check the complete conversion by thin layer chromatography (stationary phase SiO₂, elution with ethyl acetate/cyclohexane v/v 2:8 $R_f(2,6\text{-dimethylaniline}) = 0.50$, $R_f(4\text{-iodo-2,6-dimethylaniline}) = 0.45$)

6) Destroy excess iodine by addition of sodium thiosulfate with stirring until the aqueous phases becomes perfectly colourless.

PAUSEPOINT: The colour of the aqueous phase is better observed by temporarily stopping agitation.

7) Transfer the reaction mixture to the 2 L separation funnel. Separate the ethereal layer and extract the aqueous phase with 200 mL of diethyl ether.

8) Washing the organic phase with 300 mL of water, dry it over anhydrous sodium sulfate and evaporate using a rotary evaporator using a 2 L .

9) Pour the resulting oil in a crystallizing dish along with a minimal amount of diethyl ether to wash the flask . During the drying process 4-iodo-2,6-dimethylaniline crystallizes.

CAUTION: Crystallization may occur abruptly resulting in the dish to become hot.

10) Characterize the oily product by ¹H-NMR in CDCl₃.

Timing.

4-iodo-2,6-diisopropylaniline: 4h + overnight drying.

4-iodo-2,6-dimethylaniline: 4h + overnight drying.

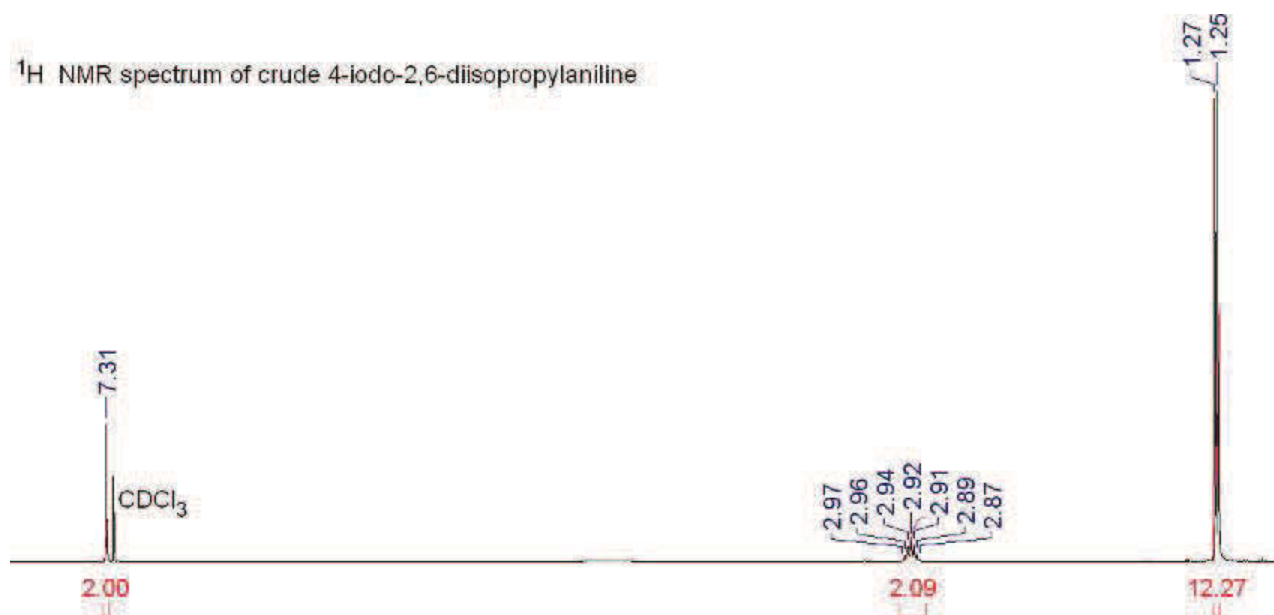
Anticipated results.

Isolated yield for 4-iodo-2,6-diisopropylaniline 97 % (124.7 g).

Yields obtained in smaller-scale preparations: 96% (61.7 g), 94%* (24.1g), 94%* (10.4 g).

*performed with magnetic instead of mechanic stirring.

¹H NMR spectrum of crude 4-iodo-2,6-diisopropylaniline

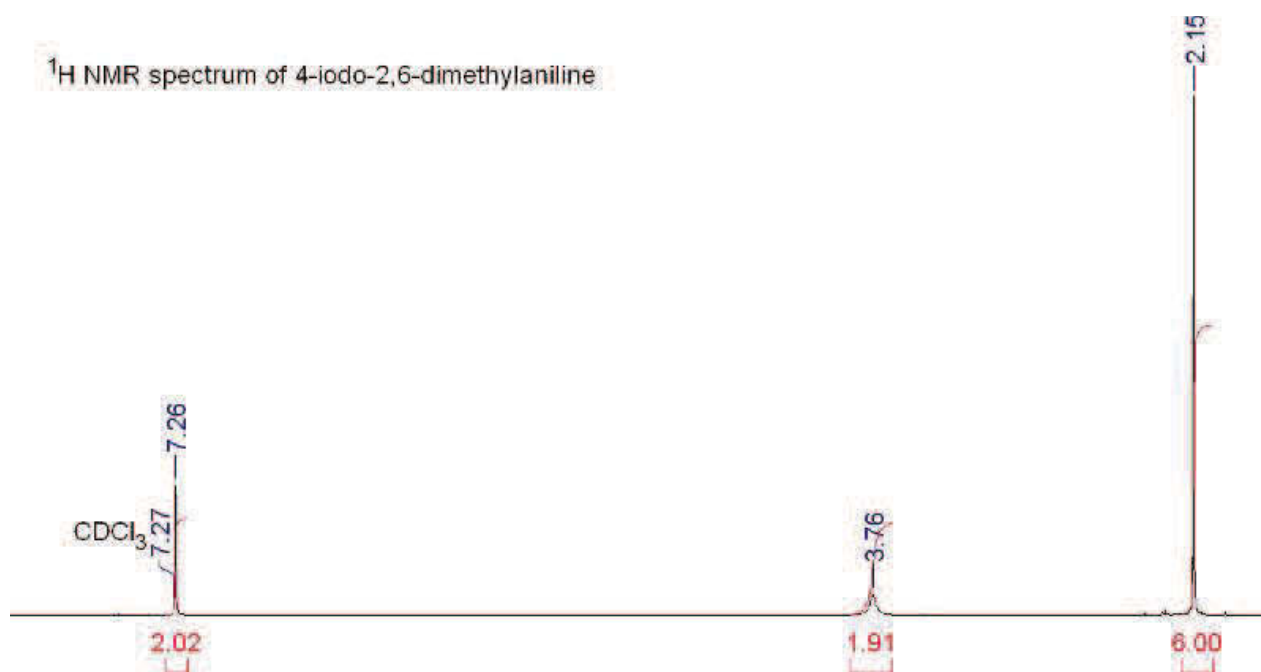


Isolated yield for 4-iodo-2,6-dimethylaniline 81 % (84.7 g).

Yields obtained in smaller-scale preparations: 81% (61.2 g), 94%(47.7 g), 93%* (9.6 g), 95%* (5.8 g).

*performed with magnetic instead of mechanic stirring.

¹H NMR spectrum of 4-iodo-2,6-dimethylaniline



References

1. Degnan, A. P. et al. Discovery of [...] a potent antagonist of the human calcitonin gene-related peptide receptor for migraine with rapid and efficient intranasal exposure *J. Med. Chem.* 51, 4858–4861 (2008).
2. Ban, H. et al. Synthesis and biological activity of novel [...] potent acyl-CoA:cholesterol acyltransferase inhibitor with improved aqueous solubility *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 16, 44–48 (2006).
3. Brboric, J. S. et al. The Synthesis of novel iodinated iminodiacetic acid analogues as hepatobiliary imaging agents *Monatsh. Chem.* 135, 1009–1014 (2006).
4. Nguyen, T. P. et al. Periodic mesoporous organosilica containing ionic bis-aryl-imidazolium entities: heterogeneous precursors for silica-hybrid-supported NHC complexes *J. Mater. Chem.* 19, 4164–4171 (2009).
- 5 D' Souza, B. R. et al. Iron-catalyzed cycloaddition of alkynenitriles and alkynes *Org. Lett.* 13, 2936–2939 (2011).
6. Kajigaeshi, S. et al. Halogenation using quaternary ammonium polyhalides. VII. Iodination of aromatic amines by use of benzyltrimethylammonium dichloriodate *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 61, 600–602 (1988)
7. Mbatia, H. W. et al. Iodination of anilines and phenols with 18-crown-6 supported ICl_2^- *Org. Biomol. Chem.* 9, 2987–2991 (2011).
8. Branchi, B. et al. A Radical and an electron transfer process are compared in their regioselectivities towards a molecule with two different C–I bonds: effect of steric congestion *Eur. J. Org. Chem.* 14, 2663–2668 (2000)
9. Suzuki, H. et al. The synthesis of four isomeric diiodo-m-xylenes. Their isomerization in sulfuric and polyphosphoric acids *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 38, 1590–1595 (1965) .

Associated publications.

- “Access to functionalised silver(I) and gold(I) N-heterocyclic carbenes by [2 + 3] dipolar cycloadditions” *Dalton Trans.* 2012, **41**, 6803–6812.
- “A water soluble Cu^{I} -NHC for CuAAC ligation of unprotected peptides under open air conditions” *Chem. Commun.* 2012, **48**, 4005–4008.
- “CuAAC Functionalization of Azide-Tagged Copper(I)-NHCs Acting as Catalyst and Substrate” *Organometallics*, 2012, **31**, 7902–7908.

SYNLETT Spotlight

Silver(I) Oxide

Compiled by Clémentine Gibard



This feature focuses on a reagent chosen by a postgraduate, highlighting the uses and preparation of the reagent in current research

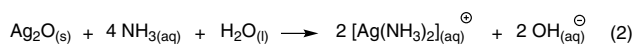
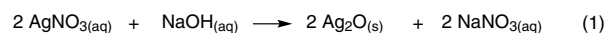
Clémentine Gibard was born in 1988 in Albertville, France. She obtained her M.Sc. in 2011 in bio-organic and bio-inorganic chemistry from Université Joseph Fourier, Grenoble, France. She is currently working towards her Ph.D. in Clermont-Ferrand under the supervision of Dr. Arnaud Gautier and Dr. Federico Cisnetti. Her research focuses on the development of new strategies for the functionalization of metal N-heterocyclic carbenes and the study of their applications.

Clermont Université, Université Blaise Pascal, CNRS, Institut de Chimie de Clermont-Ferrand, UMR 6296, BP 10448, F-63000 Clermont-Ferrand, France
E-mail: clementine.gibard@univ-bpclermont.fr

Introduction

Silver(I) oxide (Ag_2O) has been known for several centuries, and it is still widely used in synthetic chemistry, including in novel strategies. Ag_2O is a black powder that is prepared by the reaction of aqueous silver nitrate and hydroxide salts (eq. 1, Scheme 1).¹ However, thanks to its stability and low cost, organic chemists most frequently purchase it from commercial suppliers. This reagent has many applications: it can act as a base – due to the presence of oxide –, as an oxidant – due to its easy reduction to metallic silver –, as a halogen scavenger – due to the precipitation of silver halides –, or as a source of silver ion, particularly useful for organometallics preparation.

Ag_2O is poorly soluble in all common solvents including water. It is however readily soluble in ammonia, leading the Tollens' reagent² (eq. 2, Scheme 1) which possesses a historical importance in the development of organic chemistry. This also illustrates the fact that (as for other metal-based reagents), properties of Ag_2O may depend on the formation of complexes in the reaction medium.

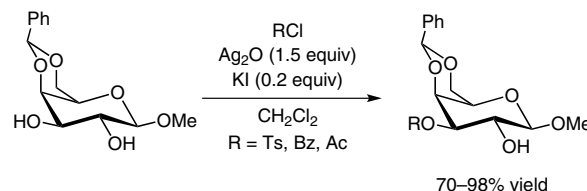


Scheme 1 Preparation of silver oxide and Tollens' reagent

Abstracts

(A) Selective Protection of Hydroxyl Groups

Hydroxyl groups can be selectively protected in the presence of catalytic amounts of potassium iodide under neutral conditions. The high selectivity for the monofunctionalization is due to hydrogen-bonding interactions, resulting in an increased acidity for a specific hydroxyl group and selective deprotonation by Ag_2O .³ The starting methyl 4,6-*O*-benzylidene- α -D-pyranoside is converted in good yield (70–98% yield), and the method can be applied to several protecting groups.⁴

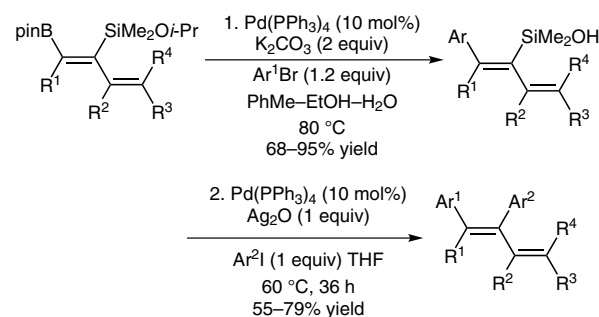


(B) Free-Radical-Mediated Intramolecular $C(\text{sp}^3)$ – $C(\text{sp}^2)$ Coupling
 β -Ketoanilides are of synthetic interest as precursors for heterocyclic compounds which may display pharmaceutical activity. After numerous tests, the authors found that the product is obtained only in the presence of silver oxide. However, an external base is also required, the optimal one being cesium carbonate.⁵



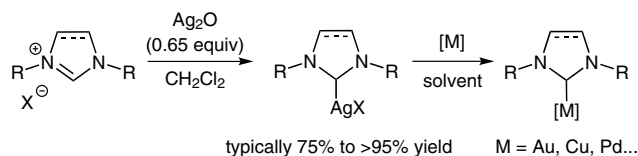
(C) Sequential Suzuki–Miyaura/Hiyama–Denmark cross-coupling reactions

Silver oxide was required in the second step of a sequence of Suzuki–Miyaura and Hiyama–Denmark cross-couplings to control the chemo- and stereoselectivity for a polysubstituted 1,3-diene product from a heavily substituted diene substrate. The proposed transition state involves a Si–O–Ag bond responsible for the formation of the α -coupled product. If a silver-free, non-coordinating, strong base is used, allylic rearrangement occurs instead, while the use of fluoride results in C–Si bond cleavage to yield a hydrogenated γ -product.⁶



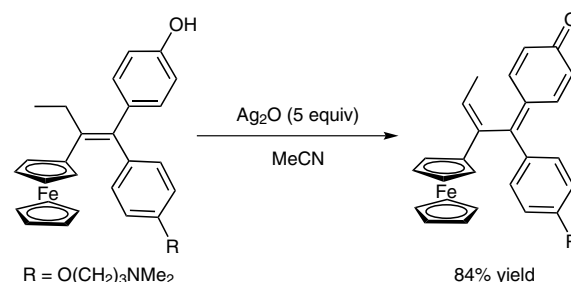
(D) Synthesis of Silver NHCs

Silver oxide is a base and a source of Ag^+ in azolium salt metalation to yield silver *N*-heterocyclic carbenes. This double usefulness was first discovered by Lin in 1998.⁷ Its mechanism was recently studied by DFT calculations.⁸ Silver carbenes can serve as transmetalation reagents to access NHC complexes of several other metals. The Ag_2O strategy is currently of great synthetic relevance for the preparation of diversified metal–NHC complexes and can be performed with or without the isolation of the silver NHC.⁹ Metal–NHC complexes display various applications, in particular in catalysis to replace analogous phosphine complexes.¹⁰

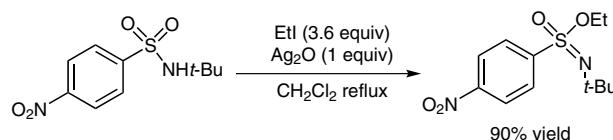


(E) Oxidation of Ferrocene Phenols conjugated to Quinone Methides

For a long time Ag^+ has been known to oxidize hydroquinone into benzoquinone.¹¹ The *in vivo* antiproliferative properties of ferrocenyl phenols (derivatives of ferrocifen)¹² are actually due to ferrocene-mediated oxidation to quinone methide metabolites. In order to prove this effect, the authors describe how to prepare these active quinone methides in the presence of silver oxide as the only reagent.¹³

(F) *O*-Alkylation of Sulfonamides

Ag_2O acts as a base and a halogen scavenger in a one-pot preparation of ethyl *N*-*tert*-butyl-4-nitrobenzenesulfonimide. Selective *O*-ethylation of *N*-*tert*-butyl-4-nitrobenzenesulfonimide was accomplished using silver oxide in a non-coordinating solvent (CH_2Cl_2). This effect was suppressed in a coordinating medium (MeCN), yielding the thermodynamic *N*-ethylation product instead. The authors postulate a mechanism involving a six-membered metallacycle to explain such a reactivity which permits a straightforward access to the desired product. Ethyl *N*-*tert*-butyl-4-nitrobenzenesulfonimide allows simple ethylation of a large array of alcohols.¹⁴



References

- Janssen, D. E.; Wilson, C. V. *Org. Synth.* **1956**, 36, 46.
- Tollens, B. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1882**, 15, 1635.
- Bouzide, A.; Sauv , G. *Org. Lett.* **2002**, 4, 2329.
- Wang, H.; She, J.; Zhang, L. H.; Ye, X. S. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 5774.
- Yu, Z.; Ma, L.; Yu, W. *Synlett* **2010**, 2607.
- Zhou, H.; Moberg, C. J. *Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 15992.
- Wang, H. M. J.; Lin, I. J. B. *Organometallics* **1998**, 17, 972.
- Hayes, J.; Viciano, M.; Peris, E.; Ujaque, G.; Lledos, A. *Organometallics* **2007**, 26, 6170.
- Lin, I. J. B.; Vasam, C. S. *Coord. Chem. Rev.* **2007**, 251, 642.
- N-Heterocyclic Carbenes: From Laboratory Curiosities to Efficient Synthetic Tools*; Diez-Gonzales, S., Ed.; Royal Society of Chemistry: Cambridge, **2011**.
- Naruta, Y.; Maruyama, K. In *Recent Advances in the Synthesis of Quinonoid Compounds*, in: *The Chemistry of the Quinonoid Compounds*; Vol. 2, Part 1; Patai, S.; Rappoport, Z., Eds.; Wiley: Chichester, UK, **1988**, 241.
- Hillard, E.; Vessi res, A.; Thouin, L.; Jaouen, G.; Amatore, C. *Angew. Chem.* **2006**, 118, 291.
- Hamels, D.; Dansette, P. M.; Hillard, E. A.; Top, S.; Vessi res, A.; Herson, P.; Jaouen, G.; Mansuy, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 9124.
- Maricich, T. J.; Allan, M. J.; Kislin, B. S.; Chen, A. I. T.; Meng, F. C.; Bradord, C.; Kuan, N. C.; Wood, J.; Aisagbonhi, O.; Poste, A.; Wride, D.; Kim, S.; Santos, T.; Fimbres, M.; Choi, D.; Elia, H.; Kaladjian, J.; Abou-Zahr, A.; Mejia, A. *Synthesis* **2013**, 45, 3361.



Contents lists available at ScienceDirect

Journal of Organometallic Chemistry

journal homepage: www.elsevier.com/locate/jorganchem

Review

Post-functionalization of metal–NHC complexes: A useful toolbox for bioorganometallic chemistry (and beyond)?

Federico Cisnetti ^{a, b, *}, Clémentine Gibard ^{a, b}, Arnaud Gautier ^{a, b}^a Clermont Université, Université Blaise Pascal, Institut de Chimie de Clermont-Ferrand, BP 10448, F-63000 Clermont-Ferrand, France^b CNRS, UMR 6296, ICCF, F-63171 Aubière, France

ARTICLE INFO

Article history:

Received 22 September 2014

Accepted 6 October 2014

Available online 24 October 2014

Keywords:

N-Heterocyclic carbenes

Metal complexes

Post-functionalization

Bioconjugation

ABSTRACT

Post-functionalization of metal *N*-heterocyclic carbene complexes (metal NHCs) is described in this focused review. As metal NHCs are nowadays prominent in organometallic chemistry, functionalization methods for these scaffolds are of high importance for numerous applications of these organometallic compounds, ranging from catalysis to medicinal chemistry. Recently, post-functionalization – *i.e.* chemical modification of a preformed metal complex – has emerged as a set of divergent and modular methods for metal NHC modification. Examples chosen herein highlight that in a near future such methods may increase the number and diversity of biocompatible and bioconjugated metal–NHC complexes.

© 2014 Elsevier B.V. All rights reserved.

Contents

Introduction	22
Chemical modification of the NHC ligand scaffold	23
Metal–NHC complexes displaying reactive backbones	24
Post-functionalization by azide–alkyne cycloaddition on the NHC scaffold	24
Nucleophilic substitution	26
Summary and outlook	27
Non-NHC ligand modification or exchange	27
Azide–alkyne cycloaddition with metal-coordinated reagents	27
Introduction of functionality by exchange of the non-NHC ligand	27
Summary	28
Perspectives	29
Acknowledgments	29
References	29

Introduction

Metal *N*-heterocyclic carbene complexes have entered chemistry first as chemical curiosities in the 1960s [1,2] before becoming part of mainstream research after the isolation of the free carbenes in the 1990s [3,4]. They are currently the focus of a great deal of

research, as their coordination properties are now well understood [5]. Nowadays, this family of complexes is one of the most broadly considered for all the applications of organometallic chemistry [6–8]. The first applications of metal–NHC complexes were considered in the context of catalysis where NHCs replaced phosphine ligands for a broad range of catalytic applications [9]. Indeed, the desirable characteristics for ancillary ligands in catalysis – strong binding, low chemical reactivity of the ligand scaffold, control of metal redox states, simple speciation, tailored steric crowding etc... – are quite similar to the general requirements for

* Corresponding author. CNRS, UMR 6296, ICCF, F-63171 Aubière, France.
E-mail address: federico.cisnetti@univ-bpclermont.fr (F. Cisnetti).

metal-based molecular compounds in biological media. Hence, not unsurprisingly NHC ligands have also been considered for the design of metal-based drug candidates [10–15].

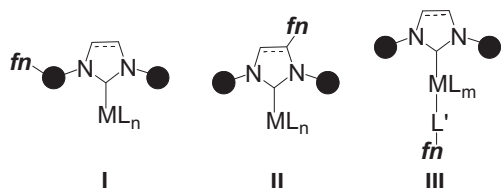
While several authors have reported functionalized NHCs [16] as structures of interest for specific purposes, the concept of “functionalization” is generally only implicitly defined. In this review, we will define functionalization as the synthetic modification of “reference” ligand scaffolds bearing only alkyl- or aryl-substituents – as exemplified in Scheme 1 with the most frequently encountered metal complexes of imidazol(in)-2-ylidenes – with a moiety providing the complex with new properties. These could be: reactivity through added functional groups, modification of solubility polar/charged pendants, chirality, biomolecular recognition... In this review, we will consider both the modification of the ligand scaffold (cases I and II) as well as the case where the added function is carried by a non-NHC ligand (case III).

To obtain functionalized metal–NHC complexes, straightforward and modular synthetic routes permitting easy variation of the grafted functional group are highly desirable. In this short review, we will focus on post-functionalization of metal–NHC complexes to obtain well-defined molecular complexes; solid-supported complexes (see a review [17] and a recent example [18]) will not be discussed herein. Post-functionalization consists in performing the synthetic step allowing the introduction of the extra functionality on preformed metal complexes. The obvious advantage of post-functionalization methods is that a single complex precursor may allow the divergent access to a family of functionalized complexes. While this topic is quite recent (<10 years), several synthetic approaches have now attained sufficient maturity to consider them as a toolbox to achieve molecular diversity in an efficient manner, which is highly desirable in many areas, in particular for biological applications.

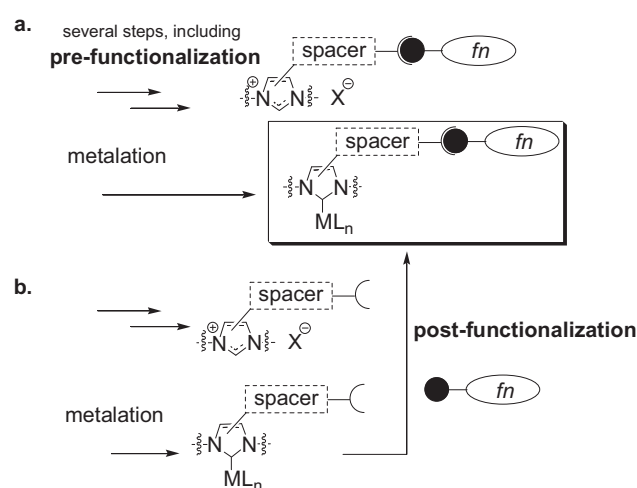
Chemical modification of the NHC ligand scaffold

Generally, two strategies exist to obtain functionalized metal–NHC complexes where the extra function is carried by the organic scaffold (Scheme 2). In the pre-functionalization strategy, the desired functionality is added at some point in the multistep preparation of the azolium salt [19] (often linked to the imidazol(in)-2-ylidene ring *via* a spacer), then the compound is metalated to yield the functionalized complex. On the contrary, in the post-functionalization strategy, an azolium salt carrying functionalizable groups is metalated and the function is introduced thanks to a reaction performed on the resulting complex precursor.

Obviously, this strategy will be successful provided that reactive groups required for post-functionalization are compatible with the preparation of azolium salts and that general conditions may be found for the functionalization step. As it will be apparent by examination of the examples discussed hereafter, this constitutes a limitation that has impeded a broader use of post-functionalization methods. On the other hand, for the pathway relying on pre-



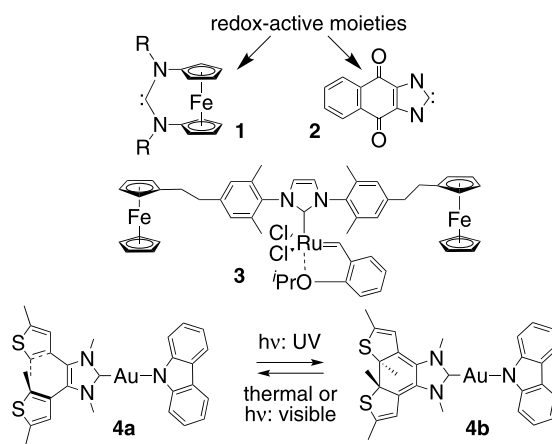
Scheme 1. Various types of functionalized metal–NHC scaffolds. Black disks denote alkyl- or aryl-substituents. I: functionalization on *N*-substituents (alkyl or aryl). II: imidazol(in)-2-ylidene cycle functionalization. III: non-NHC ligand substitution. For the sake of simplicity, cases I–III are exemplified with imidazol(in)-2-ylidene scaffolds.



Scheme 2. Insert: functionalized metal–NHC complexes obtained by modification of NHC ligands. Pre- and post-functionalization strategies to access them are shown in panels a and b, respectively.

functionalized ligand precursors, several synthetic steps need to be adapted when changing the added functionality. Tedious synthetic optimization of organic and organometallic synthetic steps may be required for each compound, because the properties of the final complex and its precursors may vary significantly due to the added functional groups. Moreover, as steps requiring harsh conditions conclude frequently imidazol(in)ium salt preparations (typically: cyclizations in acidic conditions) [19], further limitations of synthetic nature may appear if the additional functionality is introduced in the early stages of the synthetic sequence.

Strategies aimed at appending functional groups by modification of NHC ligands within metal complexes have been explored by a few research groups worldwide since a handful of years. However, this was preceded by NHC ligands switchable (*i.e.* modifiable) by other types of external stimuli. Redox- or photo-induced post-modifications of metal–NHC complexes were described by several groups (Scheme 3). Redox (either electrochemically or by chemical reagents) modifications of metal–carbene complexes are more widespread. By analogy with extensive works performed in various areas of inorganic chemistry with *N*-, *P*-, *O*- and *S*-ligands, early and



Scheme 3. Top: NHC scaffolds fused with oxidizable or reducible groups; center: reduced form of a redox switchable (dissolved/precipitated) olefin metathesis catalyst by Süßner and Plenio [24]; bottom: photochemical post-modification of metal–NHC complexes as reported by Yam et al. [27] Example shown for gold.

seminal examples of redox-switchable NHC ligands used 1,1'-ferrocenediyl [20,21] (see also a recent review [22]) or naphthoquinone [23] backbones (scaffolds **1** and **2**, respectively). Even without direct redox communication between the metal and the ferrocene centers, useful properties may be achieved such as for complex **3** reported by Plenio as early as 2005, for which olefin metathesis was switched on/off by oxidation to ferricinium which resulted in catalyst precipitation [24]. These systems range among redox-active/non-innocent ligands which are now recognized as powerful inorganic/organometallic tools to control catalytic processes [25,26]. For photochemistry, a pioneering report by Yam et al. showed the feasibility of reversible photocyclization and photocycloreversion of Ag^I , Au^I , Pd^{II} [27] and Ru^{II} [28] complexes bearing 3-thienyl groups (**4a** \rightleftharpoons **4b**). Remarkably, this could be performed without the observation of any demetalation. More recently, a Rh^I complex based on a similar ligand has been shown by Bielawski et al. to behave as a photoswitchable hydroboration catalyst [29].

Metal–NHC complexes displaying reactive backbones

Chemically switchable metal–NHC complexes have been investigated by several groups. Among them, César, Lavigne et al. have performed the most extensive studies on post-functionalization with two types of structures: 5-membered ring NHC– ML_n complexes incorporating a ketone group prone to conversion to a reactive enolate **5**, and zwitterionic metal–carbene complexes **6** obtained with *malo*NHC anionic 6-membered ring carbenes [30] (Scheme 4) [31].

For *malo*NHCs, zwitterionic complexes were obtained with cationic metal fragments such as $[\text{Ag}(\text{PPh}_3)]^+$, $[\text{Rh}(\text{COD})]^+$ and $[\text{CpFe}(\text{CO})_2]^+$. Their works were also extended towards the generation of polymetallic NHC–imidato system (where the metalation of the anionic NHC scaffold may be viewed as a form of post-

functionalization) [32] and to (4-amino-imidazol-2-ylidene) $\text{Rh}(\text{COD})\text{Cl}$ complexes undergoing an unexpected yet synthetically efficient oxidation of the ligand backbone [33]. Rhodium(I) complexes were subjected to a subsequent investigation of the effect of backbone modification on the polymerization of phenylacetylene and the hydroboration of styrene [34], whereas Cp-Fe^{II} complexes were considered as hydrosilylation catalysts [35].

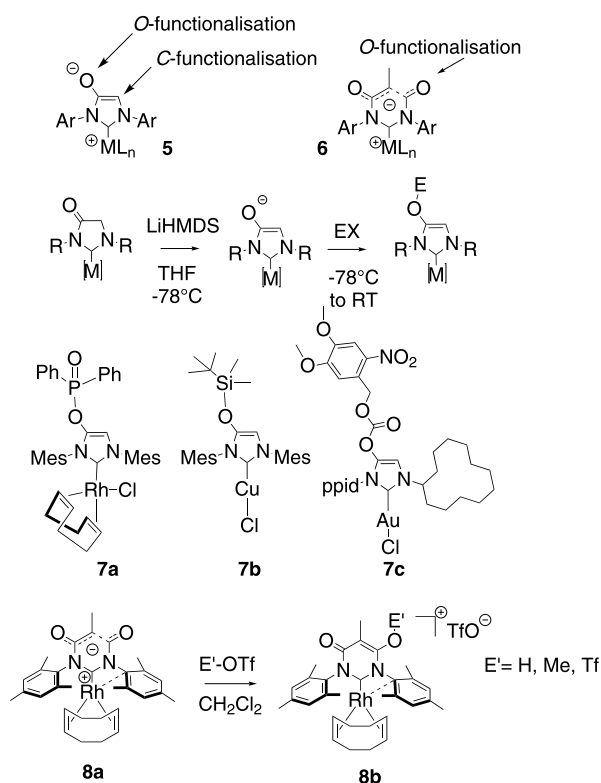
For the imidazol-2-ylidene-4-olate ligand, O- and C-functionalization of the enolate group were remarkably achieved depending on the type of electrophile used. The former possibility is the broadest in scope from a synthetic point of view [31,36]. The enolate-containing NHC scaffolds are modified Arduengo carbenes for which a sharp sensitiveness to external stimuli is achieved, as shown by the modulation of the ligand donicity upon different types of chemical modifications of the scaffold (independently, acid-base reactivity and its impact on coordination properties were also reported by Glorius and coworkers with iridium(I) complexes [37]). Hashmi et al. improved the access to some of these oxo-substituted NHCs by disclosing a one-step preparation of their gold, palladium and platinum complexes and reported further examples of post-modified gold(I) complexes, including example **7c** bearing a photocleavable group [38].

All these pioneering reports carry rich fundamental and applied implications, especially in the field of catalysis. However, the synthetic methods are restricted in terms of diversity and functionality of the pendants. Especially, protic and/or fragile pendants important for biological applications require other methods (see below).

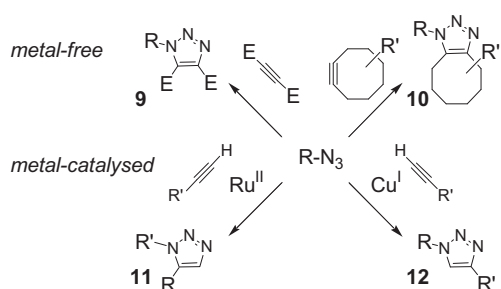
Post-functionalization by azide–alkyne cycloaddition on the NHC scaffold

Azide–alkyne cycloaddition (AAC) – yielding di- or tri-substituted 1,2,3-1*H*-triazole heterocycles – is one of the reactions most frequently employed within the conceptual framework of “click chemistry”. It is important to keep in mind that the original definition of click chemistry by Sharpless et al. is not focused on a type of reaction but on experimental criteria [39]. For this reason, azide–alkyne cycloaddition may comply with click chemistry characteristics depending on the experimental procedure (for the reaction itself and purification). However, this semantic “click/not click” debate for each AAC-based synthesis does not diminish the interest of AAC methods (even if “not click”) in numerous research areas including drug development and chemistry–biology applications [40]. Importantly, the bio-orthogonality of AAC has been highlighted: no azide and only rare internal alkyne groups natively exists in biomolecules and conditions for AAC in its copper catalyzed or strain-promoted variants are generally compatible with the functional groups carried by biological building blocks and macromolecules [41].

From the chemical point of view, AAC may be performed in different ways (Scheme 5). While Dimroth reported in the 1900s the reaction of organic azides with alkynes, the reaction has attracted a greater interest since its scope and generality was highlighted by Huisgen half a century later [42]. The so-called Huisgen reactions consist in thermally activated [3 + 2] cycloadditions. The reactions are performed typically with electron-poor symmetrical internal alkynes yielding heterocycles **9**. If unsymmetrical $\text{R-C}\equiv\text{C-R'}$ substrates (R, R' = alkyl, aryl or H) are used, a much less synthetically useful mixture of regioisomers is obtained. In the case of terminal alkynes, AAC results typically in a approximately equimolar mixture of 1,4- and 1,5- disubstituted 1,2,3-1*H*-triazoles. For these reasons, AAC was seldom used until the reports of Sharpless' [43] and Meldal's [44] groups which highlighted that copper(I) could catalyze the reaction, allowing it to proceed in mild conditions and with a total regioselectivity in



Scheme 4. Top: enolate-containing *malo*NHC scaffolds. Representative examples of O-functionalization: imidazol-2-ylidene-4-olate (center) and *malo*NHC (bottom).

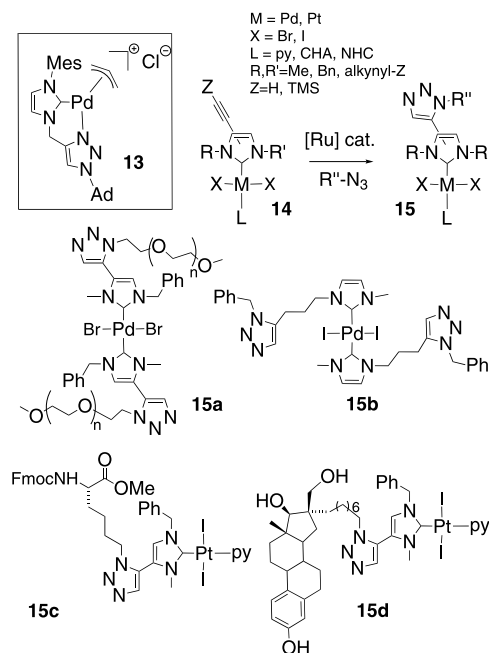


Scheme 5. Azide–alkyne cycloadditions. Top left: thermal Huisgen conditions, E = electron-withdrawing groups; top right: prototypical strain-promoted cycloaddition with cyclooctyne, bottom: regioselectivity of metal-catalyzed reactions.

favor of the 1,4 regioisomer **12** [45,46]. Such a copper-catalyzed azide–alkyne cycloaddition (CuAAC) is often termed (abusively, see above) the “click reaction”. Later, a ruthenium(II) catalyzed process using $[\text{Ru}(\text{Cp}^*)\text{Cl}(\text{PPh}_3)_2]$ was discovered to access the 1,5-regioisomer **11** [47]. The renewed interest on AAC sparked the discovery of very efficient strain-promoted processes (SPAAC), particularly useful for bioconjugation [48–50]. The inclusion of the alkyne group in a strained cycle allows the SPAAC reactions to proceed rapidly even in dilute condition and low temperature to obtain heterocycles of type **10**.

Quite surprisingly, very few reports highlight the use of AAC methodologies for the functionalization of metal–NHC complexes. The comparison with other areas of organometallic and coordination chemistry may be instructive. In the case of ferrocene derivatives, azide–alkyne reactivity has been used extensively including for applications such as drug modification by ferrocenyl groups and bioconjugation [51]. CuAAC has also been used to generate a wide array of metal chelates [52]. For instance, in complexes bearing a $\text{fac-}[\text{M}(\text{CO})_3]$ group ($\text{M} = \text{Tc}, \text{Re}$), AAC pre-functionalization approaches (including the ‘click-to-chelate’ strategy recently reviewed by Mindt allowing the facile introduction of biomolecular pendants [53]) are widely used. For the same type of complexes, few examples deal with post-functionalization [54,55]. Indeed, reaction strategies summarized in Scheme 5 highlight several potential issues when azide- or alkyne-substrates are organometallic compounds. These may include reactions of azide- and/or alkyne reagents at the metal center and in the case of metal-catalyzed reactions, undesired reactivity of the catalyst with the organometallic substrate. Not unsurprisingly, the types of compounds discussed above concern classes of very stable organometallic compounds for which these issues are minimized.

Going back to metal–NHC complexes, their first AAC post-functionalization has been described by Elsevier et al. in 2010 with a palladium(II)–NHC complex bearing a propargyl group. The functionalization was performed by CuAAC with a bulky azido-adamantane substrate to yield **13** (Scheme 6, insert) and described as modular access a series of complexes of catalytic interest otherwise obtained with pre-functionalized ligands [56]. One year later, Guichard, Bellemin-Lapponnaz et al. used the ruthenium(II)-catalyzed method to graft azide-modified molecules on alkyne-bearing Pd^{II} and Pt^{II} complexes **14** [57]. Deprotection of a TMS-protected alkyne moiety and RuAAC could be performed one-pot (Scheme 6). It has to be noticed that CuAAC failed on the same complexes likely due to the incompatibility of the various CuAAC protocols employed with the presence of metal–halide bonds. Indeed, copper(I) alkynyl complexes formed in the reaction may transfer alkynyl ligands to the group 10 metal in a Sonogashira-type reactivity [58] instead of reacting in CuAAC [57]. The compounds obtained by RuAAC were very diverse in terms of hydrophobicity



Scheme 6. Post-functionalization of group 10 metal–NHC. First example by Elsevier et al. [56] (inset) and complexes by Guichard, Bellemin-Lapponnaz et al. [57]: top: general sketch of RuAAC post-functionalization pathways; bottom: most sophisticated examples bearing a (protected) amino acid and an estrogen derivative.

(see examples **15a,b**) and bore pendants of biological interest (see examples **15c,d**, with a protected amino acid and a steroid, respectively). Platinum(II) complexes including the latter examples were screened against several cancerous cell-lines [59]. All compounds proved to be cytotoxic in the micromolar or submicromolar ranges, the compound bearing a simple benzyl pendant being generally more toxic than those with the sophisticated pendants. The amino acid derivative displayed a modified toxicity profile, while the estrogen derivative proved to be effectively cytotoxic (IC_{50} in the micromolar range) against SKOV3 and OVCAR8 cells expressing estrogen receptors (but less so on MCF7 cells also expressing them). Interestingly, the compound showed less toxicity on quiescent EPC cells (but proved to be toxic against non-cancerous rapidly dividing cells). While targeting properties have not yet been conclusively demonstrated, these preliminary results are very encouraging.

In our group, we adopted a different strategy consisting in AAC post-modification of coinage metal complexes ($\text{M} = \text{Cu}, \text{Au}$) bearing azide groups on symmetrical or unsymmetrical imidazol(in)-2-ylidene ligand scaffolds [60–62]. The azide groups were introduced in the *para* position of 2,6-dialkylanilines using simple protocols [63,64]. Then, using well-established synthetic pathways [19], NHC·HCl salts bearing one or two azide functions (mono- N_3 unsymmetrical species: analog of SIPr [61], bis- N_3 symmetrical

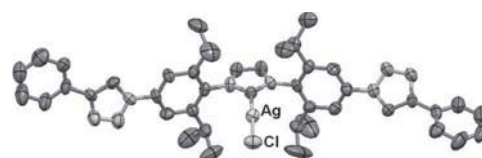
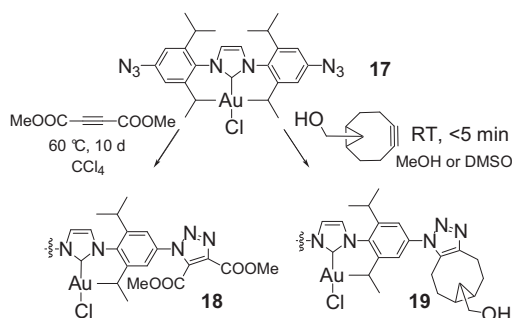


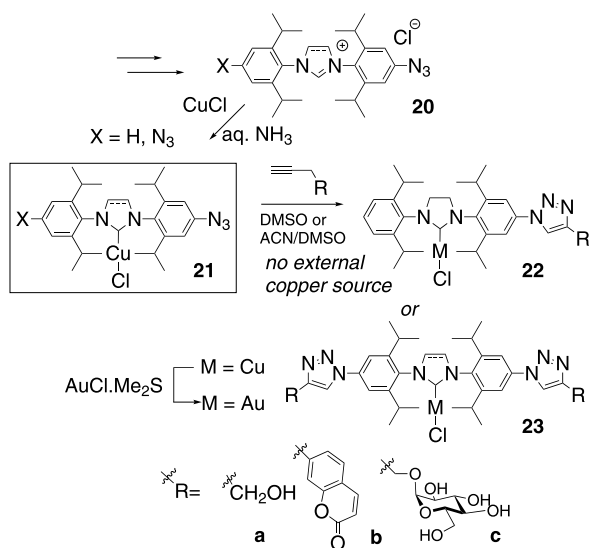
Fig. 1. $[\text{AgCl}(\text{NHC})]$ complex **16**. The NHC ligand was obtained by CuAAC pre-functionalization of an azide-bearing analog of the classical IPr ligand. H atoms omitted for clarity. Redrawn from Ref. [62].



Scheme 7. Post-functionalization of an azide-bearing Au–NHC complex by thermal [3 + 2] AAC (left) and SPAAC (right). The wavy line indicates an omitted identical aromatic substituent (symmetrical molecules).

species: analogs of IPr [62] and SIPr [60]) could be obtained and the corresponding copper(I), silver(I) and gold(I) complexes were prepared. Silver(I) complexes were obtained thanks to the usual Ag_2O metalation [65] and allowed to access their gold and copper congeners by transmetalation. Interestingly, copper(I) complexes are more straightforwardly accessible by metalation of azolium salts with copper(I) halides in the presence of aqueous ammonia [66] (this method has been applied to azide-tagged NHC–HCl preligands; see structure **20**, Scheme 8 [61]) or of K_2CO_3 in acetone [67]. These methods strengthen the interest of using copper(I)–NHC complexes for the introduction of diversity, as carbene transfer to other metal centers has been reported [68] (see also below). From the steric point of view, the azide group location on the aromatic substituents *para* to imidazol(in)ium nitrogens ensures that no intramolecular interaction is possible with the metal center. The same remark applies for the triazoles obtained after AAC. The resulting complexes are peripherally functionalized but the coordinating core retains the well-known properties of the parent ligands [5,7]. This is exemplified by the crystal structure of the first triazole-derivative we have obtained (by a pre-functionalization strategy, Fig. 1): the silver(I) complex **16** bearing phenyl pendants.

With azide-bearing (S)IPr-derived complexes in hands, post-functionalization was attempted first with gold(I) complexes. As observed by Guichard, Bellemin-Lapponnaz et al., no efficient conditions for CuAAC could be found. However, the gold complexes



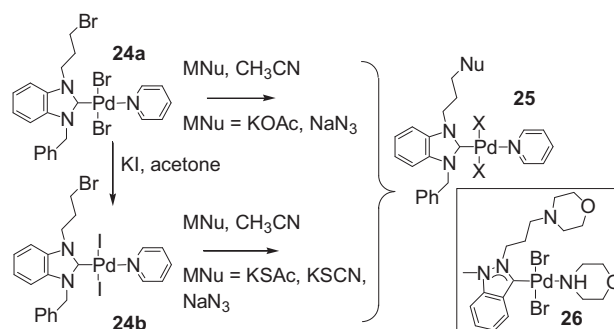
Scheme 8. Post-functionalization of azide-bearing copper(I) complexes NHC complexes and subsequent transmetalation to gold [60,61].

could be post-functionalized by thermal Huisgen AAC albeit not in very practical conditions (60 °C, 10 days, CCl_4 , Scheme 7, **17** → **18**). The Huisgen AAC reactivity proved to be similar to that of purely organic aromatic azides [69]. SPAAC post-functionalization with bicyclo[6.1.0]non-4-yn-9-ylmethanol (BCN) [49] was also performed on the gold(I) complexes, with reactions complete within minutes at RT (Scheme 7, **17** → **19**). To the best of our knowledge, this reaction is for the moment the only reported SPAAC post-functionalization of metal–NHC complexes.

For azide-tagged copper complexes **21**, we have demonstrated that these compounds behave as catalysts for their own functionalization in an “auto-click” process. While their reactivity is much lower than the best copper(I)–NHC systems considered as CuAAC catalysts [70–72], it is sufficient to perform the reactions swiftly in smooth conditions. The methodology is wide in scope as evidenced by the use of alkynes of very different structures and hydrophilicities ranging from a coumarin derivative whose luminescence is switched on upon alkyne-to-triazole conversion [73] to an unprotected sugar derivative (Scheme 8, examples **22a–c** and **23a–c**, $\text{M} = \text{Cu}$). Azide-bearing azolium salt precursors allowed also the preparation of pre-functionalized ligands, e.g. to obtain water-soluble copper(I)–NHC complexes [62,74]. This pre-functionalization was performed by CuAAC in the penultimate step of azolium salt synthesis. The sugar-conjugated complexes highlight the interest of the post-functionalization strategy: the typical conditions required for the last two steps of a putative pre-functionalization approach for the same compound are clearly not compatible with the sugar moiety: cyclization in acidic conditions in the presence or trialkyl orthoformate followed by metalation in a basic medium [74]. As a follow-up of the auto-click functionalization, gold(I) complexes could be accessed by ligand exchange, adapting conditions published by Cazin et al. for unfunctionalized complexes (examples **22a–c** and **23a,c**, $\text{M} = \text{Au}$) [68]. As a first example of the interest of this strategy for biological applications, the luminescent coumarin-appended gold(I) complexes were incubated with PC3 cancer cells showing the co-localization of the coumarin luminescence with the mitochondria-targeted Mito-tracker® dye [61]. Indeed the mitochondrion is known to be the target of several types of gold complexes [14].

Nucleophilic substitution

Huynh and coworkers have described the post-functionalization of a palladium(II) complex **24a** bearing a benzimidazol-2-ylidene ligand carrying a bromopropyl side-chain (Scheme 9) [75]. **24a** was obtained from a silver(I) precursor by transmetalation with $[\text{PdBr}_2(\text{CH}_3\text{CN})]$ followed by saturation of the coordination sphere with pyridine. The complex was suitable for post-functionalization



Scheme 9. Post-functionalization strategy via nucleophilic substitution described by Huynh et al. [75].

with nucleophiles: acetate or azide groups could be introduced. The bromides could also be exchanged with iodides (**24b**). This ensures a more coordinating halido ligand and simultaneously a better leaving group allowing the introduction of azide, thiocyanate and thioacetate groups. The latter could be even deprotected to yield a μ -thiolato dimer after a total of three post-modification steps. At the moment, no biological application of this strategy have been reported. However, as benzimidazole scaffolds have been used for the generation of anticancer complexes (e.g. see Ref. [76]), similar methods may allow the modular synthesis of complexes of high biological interest. Moreover, a large number of preparations of haloalkyl tagged (benz)imidazolium salts have been reported as these materials are classically used to prepare bis carbene ligand precursors or for pre-functionalization with various donor groups (see examples [77–81]). Very recently, Huynh's strategy has been extended to indazol-3-ylidene scaffolds which were post-functionalized by reaction with secondary amines to obtain compounds such as **26** [82].

Summary and outlook

In this section, various types of chemical reactivity allowing post-functionalization of metal–NHC complexes have been summarized. The approaches developed by several groups have allowed circumventing the difficulties inherent to performing the functionalization reaction in the presence of metals. Examples have been reported for which these methods have been applied to graft biorelevant moieties on metal–NHC complexes. In a near future, we expect further examples in terms of molecular diversity. Other synthetic methods could also be used, see for instance a very recent report by Yang and Rioux describing thiol-ene post-functionalization of copper(I)–NHC complexes (to immobilize a Cu^I precatalyst on a solid support) [18].

Non-NHC ligand modification or exchange

Azide-alkyne cycloaddition with metal-coordinated reagents

Gray and coworkers have disclosed a series of original complexes obtained by azide-alkyne cycloadditions on L-Au-N_3 and L-Au-alkynyl complexes (L = phosphines or NHC, for NHCs see compounds **27** and **28**). From the historical perspective, these works follow initial explorations on metal-coordinated azides published in the 1960s and 1970s [83,84]. The initial report by Gray et al. dealt with phosphine-gold(I)– N_3 complexes and highlights the fact that their azido ligands reacted in $[3 + 2]$ cycloadditions terminal alkynes carrying aromatic substituents. In contrast with CuAAC, the organogold products – aurated triazoles with a protonated N1 – are stable and could be isolated in good yields. The same products were obtained starting from gold(I) alkynyls with TMSN_3 in protic solvent – which resulted in HN_3 generation [85]. The synthetic potential of the method was enhanced by straightforward procedures to access L-Au-N_3 (or L-Ag-N_3) starting materials [86]. More recently, further examples were reported for this reaction including with NHC complexes. Among them, a biorelevant coumarin (potentially bioactive and fluorescent) pendant on a gold(I) complex **29a** was described. This example demonstrated the compatibility of the method with a heterobicyclic core potentially subject to reduction or nucleophilic attack [87]. In parallel to copper-free $[3 + 2]$ AACs, CuAAC-type conditions have also been explored with gold(I) alkynyls **28** [88]. Again, this methodology was exemplified both with phosphine- and NHC-gold(I) complexes. As gold(I) alkynyls were shown to be unreactive towards organic azides [85], the reaction gives cleanly 5-aurated-1,4-disubstituted triazoles **30**. The reaction was

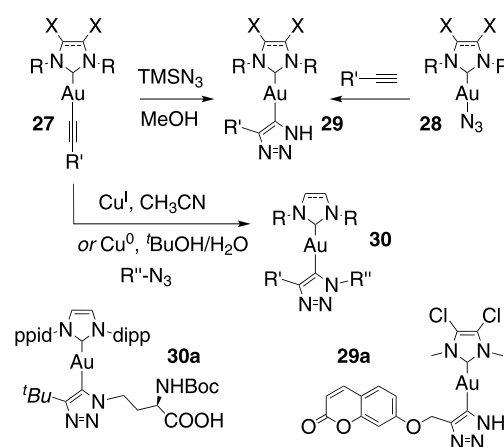
performed initially with 10 mol-% $[\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4](\text{PF}_6)$ catalyst [88]. In a more recent report, more efficient and practical conditions were disclosed. Metallic copper allowed the reaction to be performed cleanly in hydroalcoholic conditions most often with higher yields and greater purity. Importantly, a carbohydrate and an amino acid derivative (see example **30a**) could be grafted on the gold complexes [89] (Scheme 10).

While, for the moment $\text{L-gold(I)-triazolyl}$ (L = NHC) complexes have not yet been considered as bioactive agents, related complexes (L = phosphines) have been reported as bioactive species. Dendrimeric complexes reported by Gray and coworkers have displayed *in vitro* cytotoxicity towards 3T3 mouse fibroblasts [90]. Metzler-Nolte et al. have used $[3 + 2]$ AAC to generate a gold(I) complex carrying a mitochondrial targeting peptide [91]. Azide-alkyne reactions with metal coordinated reagents have also been used to generate di- and poly-metalated triazoles with a wide array of metallic systems [92–95].

Introduction of functionality by exchange of the non-NHC ligand

As NHCs are most frequently tightly metal-bound strong donor ligands, it is often possible to perform ligand exchange on pre-formed metal–NHC complexes containing more weakly coordinated non-NHC ligands. In this section, the discussion will be restricted to the cases where this strategy has been used to derivatize NHC complexes with biomolecules or biocompatible moieties bearing appropriate *N*- *O*- and *S*- donor groups. This strategy has been successfully applied to two noble metals focusing the attention in the design of metal-based drugs [96], especially as anti-cancer candidates namely platinum and gold [97].

The first examples of this strategy with gold(I) complexes Aurafin – $\text{PPh}_3\text{-Au-Tgt}$ (Tgt: tetra-*O*-acetyl- β -D-glucopyranosyl-1-thiolato) – is an antirheumatic agent which showed promising (at least *in vitro*) activity against cancer cells [98]. Baker and Berners-Price, reported in 2005 the preparation of NHC-Au-Tgt complexes of type **32** analogous to Aurafin [99]. Nolan's and Metzler-Nolte's groups extended this strategy to several other biocompatible anions (among which examples **32a,b**), especially deriving from amino acids and peptides [100–102]. From the synthetic point of view, the introduction of Tgt or other thiolato ligands could be performed in several ways: a) by reacting the thiol and NHC-Au-X (**31**, X = halide) in mildly basic conditions (K_2CO_3 , NEt_3) [99,102], b) by using strong bases (NaH) or halogen

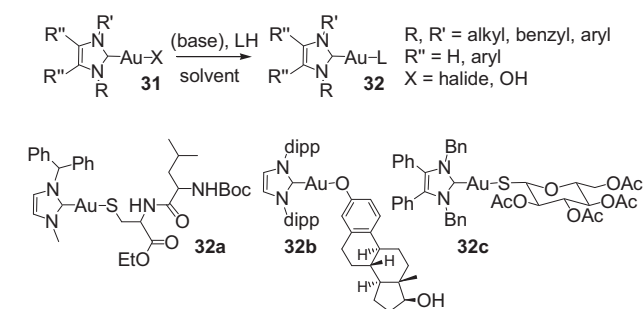


Scheme 10. Azide-alkyne cycloaddition with NHC-metal-alkynyl or NHC-metal- N_3 complexes reported by Gray et al. (synthetic pathways also reported for their phosphine counterparts). Top: general pathways, bottom: examples of functionalized compounds bearing a *N*-protected amino acid [89] and a coumarin heterobicyclic [87].

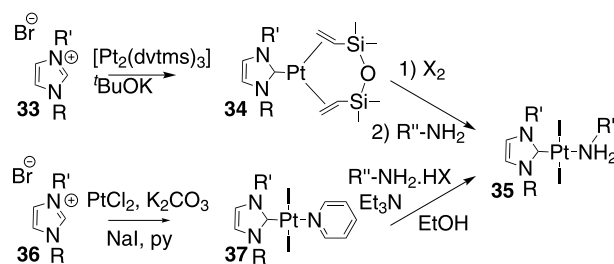
abstraction by silver (I) to obtain a $[\text{NHC}-\text{Au}-\text{NCCH}_3]^+$ precursor [100], or c) by reaction of $[\text{Au}(\text{IPr})\text{OH}]$ (**31**, $\text{R} = \text{R}' = \text{dipp}$, $\text{R}'' = \text{H}$, $\text{X} = \text{OH}$) [103] with biomolecules [101]. More recently, Tacke's and Gust's groups used this strategy (variant a) to introduce the Tgt ligand on other Au–NHC complexes [104,105] (see example **32c**). Synthetic approaches and examples are summarized in Scheme 11.

This set of studies illustrates well the interest but also the limitations of derivatization by modifying the metal coordination sphere. For instance, Metzler-Nolte et al. selected the most active examples among a series of gold NHC complexes for derivatization with an amino acid and a dipeptide. A decrease of cytotoxicity against HeLa, HepG2 and HT-29 cancer cell lines was observed for the dipeptide but not for the amino acid conjugate [102]. While Nolan et al. reported the access to a wide array of $\text{IPr}-\text{Au}-\text{L}$ complexes ($\text{L} = \text{Tgt}$, amino acids, saccharinato, β -estradiol), only the complex containing the Tgt ligand displayed a micromolar IC_{50} against several types of cancer cells (prostate, bladder, breast...) comparable to that of the parent chloride or hydroxo complexes. Moreover, the derivatized neutral complexes were generally less potent than cationic bis-NHC or phosphine/NHC complexes [101].

Platinum is the leading element in anticancer metal-chemotherapy. Indeed, the only currently clinically used cancer metallodrugs contain platinum, albeit the number of approved compounds remains rather limited [96]. As ligands forming stable Pt–NHC complexes in physiological conditions, platinum NHC complexes were naturally considered as for the discovery of new anticancer agents. Among these studies, a few recent examples used post-modification of preformed platinum complexes. Maillet, Marinetti et al. reported $\text{trans}-[\text{Pt}(\text{NHC})\text{X}_2\text{L}]$ complexes **35** as anticancer agents ($\text{X} = \text{Br}$, I , $\text{L} = \text{amines}$) [106,107]. Their synthetic methodology relies on two steps carried on with preformed metal complexes: starting from Markó's Pt(0) complex, $[\text{Pt}(\text{NHC})(\text{dvtms})]$ **34** (hydrosilylation catalyst) [108]: oxidative addition of X_2 is followed by the introduction of the amine ligand by displacement of the weakly bound dvtms ligand. This method (Scheme 12, **33** \rightarrow **34** \rightarrow **35**) was applied to symmetrically or unsymmetrically substituted imidazol-2-ylidenes and also to NHCs derived from 1,2,4-triazole, and (benz)imidazole. It was also used to generate binuclear complexes, with diverse diamine spacers (aliphatic, PEG or aromatic) [107]. The complexes were screened against several cancer cell-lines. Micromolar cytotoxicity was demonstrated by nearly all complexes against all types of tested cancer cells. Interestingly, relatively high cytotoxicities were determined against cisplatin-resistant cells, the latter compound being the first discovered and benchmark platinum(II) anticancer metallodrug [96]. The synthetic approach was also applied to NHC ligands derived from caffeine or pre-functionalized with a protected monosaccharide pendant, although these compounds were not the most potent. Since cell death is induced by pathways different from



Scheme 11. Introduction of biocompatible ligands on gold(I)–NHC–L complexes. Top: general principles. Bottom: selected examples: L: peptide, steroid, sugar derivative.



Scheme 12. Access to derivatized $[\text{Pt}(\text{NHC})\text{X}_2\text{L}]$ complexes by Marinetti's method (top) and following the procedure reported by Guichard and Bellemin-Laponnaz (bottom).

those of cisplatin, these complexes – both mono- and binuclear – may allow circumventing cisplatin resistance issues [106,107]. In 2012, Guichard, Bellemin-Laponnaz and coworkers reported an alternative synthetic method (**36** \rightarrow **37** \rightarrow **35**) [109]. In their strategy, a $[\text{Pt}(\text{NHC})\text{I}_2(\text{py})]$ complex was prepared in one step by metalation of an imidazolium salt in mildly basic conditions (Scheme 12, bottom). Then, the labile pyridine ligand could be displaced by amine-containing donors. Interestingly, the method was applied to amino acids and peptides containing only one unprotected amine group. The peptide complex **35a** was structurally characterized by X-ray crystallography showing intermolecular organization by hydrogen bonding (Fig. 2). Some of the complexes of **35** type were assayed against several cancer cell lines. Remarkably, the complexes containing amino acid-derived ligands displayed the highest potency against all tested cancer cells including cisplatin-resistant SKOV3.

Summary

Overall, examples discussed in this section highlight that the modification or exchange of a non-NHC ligand in a NHC–metal– L_n complex allows efficient derivatization of the complex to include biorelevant groups. All these strategies rely on to the remarkable properties of NHC ligands resulting in robust complexes with strong metal–carbon bonds. These properties also allow selective ligand exchange where applicable. While the examples of these strategies still remain scarce, they cover rather broadly various types of moieties of biological interest (sugars, amino acid and peptide derivatives, fluorophores, steroids...). With some of these compounds, promising results in terms of cytotoxicity towards cancer cells were obtained.

Perspectives

Post-functionalization of metal–NHC complexes is still at its beginnings for historical and practical reasons: the active exploration of metal–NHCs is quite recent as compared to other families of

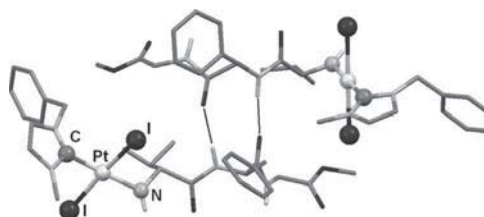


Fig. 2. Molecular structure of the $[\text{Pt}(\text{NHC})\text{I}_2(\text{peptide})]$ complex **35a** obtained by X-ray crystallography [peptide = DVal-DPhe-Gly-OMe]. Redrawn from Ref. [109]. Most H atoms omitted for clarity, metal coordination sphere (ball and stick style) and two intermolecular hydrogen bonds highlighted.

organometallic species and reactivity issues may decrease the attractiveness of post-functionalization approaches as compared to pre-functionalization. However, the recent literature reports summarized herein highlight that the chemical background needed for the application of efficient post-functionalization strategies has now been sufficiently established to avoid several types of synthetic pitfalls. We are convinced that some of these strategies will allow numerous applications in bioorganometallic chemistry – among other areas of chemical exploration – in the near future.

Acknowledgments

Auvergne Region, France, is acknowledged for financial support (PNC). C.G. thanks the French Ministry of Higher Education and Research for her PhD fellowship.

References

- [1] H.W. Wanzlick, H.J. Schönherr, *Angew. Chem. Int. Ed.* 7 (1968) 141–142.
- [2] K. Öfele, *J. Organomet. Chem.* 12 (1968) 42–43.
- [3] A.J. Arduengo, R.L. Harlow, M. Kline, *J. Am. Chem. Soc.* 113 (1991) 361–363.
- [4] A.J. Arduengo, J.R. Goerlich, W.J. Marshall, *J. Am. Chem. Soc.* 117 (1995) 11027–11028.
- [5] D.J. Nelson, S.P. Nolan, *Chem. Soc. Rev.* 42 (2013) 6723–6753.
- [6] S. Díez-González, *N-Heterocyclic Carbenes from Laboratory Curiosities to Efficient Synthetic Tools*, RSC, 2011.
- [7] P. de Frémont, N. Marion, S.P. Nolan, *Coord. Chem. Rev.* 253 (2009) 862–892.
- [8] M.N. Hopkinson, C. Richter, M. Schedler, F. Glorius, *Nature* 510 (2014) 485–496.
- [9] S. Díez-González, N. Marion, S.P. Nolan, *Chem. Rev.* 109 (2009) 3612–3676.
- [10] A. Gautier, F. Cisnetti, *Metallics* 4 (2012) 23–32.
- [11] K.M. Hindi, M.J. Panzner, C.A. Tessier, C.L. Cannon, W.J. Youngs, *Chem. Rev.* 109 (2009) 3859–3884.
- [12] L. Oehninger, R. Rubbiani, I. Ott, *Dalton Trans.* 42 (2013) 3269–3284.
- [13] W. Liu, R. Gust, *Chem. Soc. Rev.* 42 (2013) 755–773.
- [14] F. Cisnetti, A. Gautier, *Angew. Chem. Int. Ed.* 52 (2013) 11976–11978.
- [15] M. Patra, G. Gasser, N. Metzler-Nolte, *Dalton Trans.* 41 (2012) 6350–6358.
- [16] O. Köhl, *Functionalised N-Heterocyclic Carbenes Complexes*, 2010. Chichester.
- [17] K.V.S. Ranganath, S. Onitsuka, A.K. Kumar, J. Inanaga, *Catal. Sci. Technol.* 3 (2013) 2161–2181.
- [18] Y. Yang, R.M. Rioux, *Green Chem.* 16 (2014) 3916–3925.
- [19] L. Benhamou, E. Chardon, G. Lavigne, S. Bellemin-Lapponnaz, V. César, *Chem. Rev.* 111 (2011) 2705–2733.
- [20] D.M. Khranov, E.L. Rosen, V.M. Lynch, C.W. Bielawski, *Angew. Chem. Int. Ed.* 47 (2008) 2267–2270.
- [21] U. Siemeling, C. Farber, C. Bruhn, *Chem. Commun.* (2009) 98–100.
- [22] U. Siemeling, *Eur. J. Inorg. Chem.* 2012 (2012) 3523–3536.
- [23] M.D. Sanderson, J.W. Kamplain, C.W. Bielawski, *J. Am. Chem. Soc.* 128 (2006) 16514–16515.
- [24] M. Süßner, H. Plenio, *Angew. Chem. Int. Ed.* 44 (2005) 6885–6888.
- [25] V. Lyaskovskyy, B. de Bruin, *ACS Catal.* 2 (2012) 270–279.
- [26] O.R. Luca, R.H. Crabtree, *Chem. Soc. Rev.* 42 (2013) 1440–1459.
- [27] V.W.-W. Yam, J.K.-W. Lee, C.-C. Ko, N. Zhu, *J. Am. Chem. Soc.* 131 (2009) 912–913.
- [28] G. Duan, W.-T. Wong, V.W.-W. Yam, *New J. Chem.* 35 (2011) 2267–2278.
- [29] B.M. Neilson, C.W. Bielawski, *Organometallics* 32 (2013) 3121–3128.
- [30] V. César, N. Lugan, G. Lavigne, *J. Am. Chem. Soc.* 130 (2008) 11286–11287.
- [31] L. Benhamou, V. César, H. Gornitzka, N. Lugan, G. Lavigne, *Chem. Commun.* (2009) 4720–4722.
- [32] N. Vujkovic, V. César, N. Lugan, G. Lavigne, *Chem. Eur. J.* 17 (2011) 13151–13155.
- [33] V. César, J.-C. Tourneux, N. Vujkovic, R. Brousses, N. Lugan, G. Lavigne, *Chem. Commun.* 48 (2012) 2349–2351.
- [34] V. César, N. Lugan, G. Lavigne, *Chem. Eur. J.* 16 (2010) 11432–11442.
- [35] V. César, L.C. Misal Castro, T. Dombay, J.-B. Sortais, C. Darcel, S. Labat, K. Miqueu, J.-M. Sotiropoulos, R. Brousses, N. Lugan, G. Lavigne, *Organometallics* 32 (2013) 4643–4655.
- [36] L. Benhamou, N. Vujkovic, V. César, H. Gornitzka, N. Lugan, G. Lavigne, *Organometallics* 29 (2010) 2616–2630.
- [37] A.T. Biju, K. Hirano, R. Fröhlich, F. Glorius, *Chem. Asian J.* 4 (2009) 1786–1789.
- [38] A.S.K. Hashmi, C. Lothschütz, K. Graf, T. Häfner, A. Schuster, F. Rominger, *Adv. Synth. Catal.* 353 (2011) 1407–1412.
- [39] H.C. Kolb, M.G. Finn, K.B. Sharpless, *Angew. Chem. Int. Ed.* 40 (2001) 2004.
- [40] P. Thirumurugan, D. Matosiuk, K. Jozwiak, *Chem. Rev.* 113 (2013) 4905–4979.
- [41] M. King, A. Wagner, *Bioconj. Chem.* 25 (2014) 825–839.
- [42] R. Huisgen, *Proc. Chem. Soc.* (1961) 357–369.
- [43] V.V. Rostovtsev, L.G. Green, V.V. Fokin, K.B. Sharpless, *Angew. Chem. Int. Ed.* 41 (2002) 2596–2599.
- [44] C.W. Tornøe, C. Christensen, M. Meldal, *J. Org. Chem.* 67 (2002) 3057–3064.
- [45] L. Liang, D. Astruc, *Coord. Chem. Rev.* 255 (2011) 2933–2945.
- [46] M. Meldal, C.W. Tornøe, *Chem. Rev.* 108 (2008) 2952–3015.
- [47] L. Zhang, X. Chen, P. Xue, H.H.Y. Sun, I.D. Williams, K.B. Sharpless, V.V. Fokin, G. Jia, *J. Am. Chem. Soc.* 127 (2005) 15998–15999.
- [48] M.F. Debets, S.S. van Berkel, J. Dommerholt, A.J. Dirks, F.P.J.T. Rutjes, F.L. van Delft, *Acc. Chem. Res.* 44 (2011) 805–815.
- [49] J. Dommerholt, S. Schmidt, R. Temming, L.J.A. Hendriks, F.P.J.T. Rutjes, J.C.M. van Hest, D.J. Lefeber, P. Friedl, F.L. van Delft, *Angew. Chem. Int. Ed.* 49 (2010) 9422–9425.
- [50] N.J. Agard, J.A. Prescher, C.R. Bertozzi, *J. Am. Chem. Soc.* 126 (2004) 15046–15047.
- [51] V. Ganesh, V.S. Sudhir, T. Kundu, S. Chandrasekaran, *Chem. Asian J.* 6 (2011) 2670–2694.
- [52] H. Struthers, T.L. Mindt, R. Schibli, *Dalton Trans.* 39 (2010) 675–696.
- [53] T.L. Mindt, C.A. Kluba, *Molecules* 18 (2013) 3206–3226.
- [54] A.L. Moore, D.-K. Bucar, L.R. MacGillivray, P.D. Benny, *Dalton Trans.* 39 (2010) 1926–1928.
- [55] B.B. Kasten, X. Ma, H. Liu, T.R. Hayes, C.L. Barnes, S. Qi, K. Cheng, S.C. Bottorff, W.S. Slocumb, J. Wang, Z. Cheng, P.D. Benny, *Bioconj. Chem.* 25 (2014) 579–592.
- [56] S. Warsink, R.M. Drost, M. Lutz, A.L. Spek, C.J. Elsevier, *Organometallics* 29 (2010) 3109–3116.
- [57] E. Chardon, G.L. Puleo, G. Dahm, G. Guichard, S. Bellemin-Lapponnaz, *Chem. Commun.* 47 (2011) 5864–5866.
- [58] K. Sonogashira, Y. Fujikura, T. Yatake, N. Toyoshima, S. Takahashi, N. Hagihara, *J. Organomet. Chem.* 145 (1978) 101–108.
- [59] E. Chardon, G.L. Puleo, G. Dahm, S. Fournel, G. Guichard, S. Bellemin-Lapponnaz, *ChemPlusChem* 77 (2012) 1028–1038.
- [60] C. Gibard, D. Avignant, F. Cisnetti, A. Gautier, *Organometallics* 31 (2012) 7902–7908.
- [61] H. Ibrahim, C. Gibard, C. Hesling, R. Guillot, L. Morel, A. Gautier, F. Cisnetti, *Dalton Trans.* 43 (2014) 6981–6989.
- [62] A. Hospital, C. Gibard, C. Gaulier, L. Nauton, V. Thery, M. El-Ghozzi, D. Avignant, F. Cisnetti, A. Gautier, *Dalton Trans.* 41 (2012) 6803–6812.
- [63] H. Ibrahim, C. Gibard, A. Hospital, C. Gaulier, N. Hewitt, A. Gautier, F. Cisnetti, *Protoc. Exch.* (2012), <http://dx.doi.org/10.1038/protex.2012.1058>.
- [64] J. Andersen, U. Madsen, F. Björkling, X. Liang, *Synlett* (2005) 2209–2213.
- [65] J.C.Y. Lin, R.T.W. Huang, C.S. Lee, A. Bhattacharyya, W.S. Hwang, I.J.B. Lin, *Chem. Rev.* 109 (2009) 3561–3598.
- [66] C. Gibard, H. Ibrahim, A. Gautier, F. Cisnetti, *Organometallics* 32 (2013) 4279–4283.
- [67] O. Santoro, A. Collado, A.M.Z. Slawin, S.P. Nolan, C.S.J. Cazin, *Chem. Commun.* 49 (2013) 10483–10485.
- [68] M.R.L. Furst, C.S.J. Cazin, *Chem. Commun.* 46 (2010) 6924–6925.
- [69] I. Lalezari, L.A. Gomez, M. Khorshidi, J. Heterocycl. Chem. 27 (1990) 687–689.
- [70] S. Hohloch, B. Sarkar, L. Nauton, F. Cisnetti, A. Gautier, *Tetrahedron Lett.* 54 (2013) 1808–1812.
- [71] R. Berg, J. Straub, E. Schreiner, S. Mader, F. Rominger, B.F. Straub, *Adv. Synth. Catal.* 354 (2012) 3445–3450.
- [72] S. Díez-González, S.P. Nolan, *Angew. Chem. Int. Ed.* 47 (2008) 8881–8884.
- [73] M. Chhtchigrovsky, A. Primo, P. Gonzalez, K. Molvinger, M. Robitzer, F. Quignard, F. Taran, *Angew. Chem. Int. Ed.* 48 (2009) 5916–5920.
- [74] C. Gaulier, A. Hospital, B. Legeret, A.F. Delmas, V. Aucagne, F. Cisnetti, A. Gautier, *Chem. Commun.* 48 (2012) 4005–4007.
- [75] H.V. Huynh, Q. Teng, *Chem. Commun.* 49 (2013) 4244–4246.
- [76] R. Rubbiani, I. Kitanovic, H. Alborzinia, S. Can, A. Kitanovic, L.A. Onambele, M. Stefanopoulou, Y. Geldmacher, W.S. Sheldrick, G. Wolber, A. Prokop, S. Wölfl, I. Ott, *J. Med. Chem.* 53 (2010) 8608–8618.
- [77] J. Wolf, A. Labande, J.-C. Daran, R. Poli, *J. Organomet. Chem.* 691 (2006) 433–443.
- [78] H.V. Huynh, R. Jothibasu, *J. Organomet. Chem.* 696 (2011) 3369–3375.
- [79] D. Yuan, H. Tang, L. Xiao, H.V. Huynh, *Dalton Trans.* 40 (2011) 8788–8795.
- [80] C. Yang, H.M. Lee, S.P. Nolan, *Org. Lett.* 3 (2001) 1511–1514.
- [81] R. Cariou, C. Fischmeister, L. Toupet, P.H. Dixneuf, *Organometallics* 25 (2006) 2126–2128.
- [82] J.C. Bernhammer, H. Singh, H.V. Huynh, *Organometallics* 33 (2014) 4295–4301.
- [83] W. Beck, W.P. Fehlhammer, P. Pöllmann, H. Schächl, *Chem. Ber.* 102 (1969) 1976–1987.
- [84] R.F. Ziolo, J.A. Thich, Z. Dori, *Inorg. Chem.* 11 (1972) 626–631.
- [85] D.V. Partyka, J.B. Updegraff, M. Zeller, A.D. Hunter, T.G. Gray, *Organometallics* 26 (2007) 183–186.
- [86] D.V. Partyka, T.J. Robilotto, J.B. Updegraff, M. Zeller, A.D. Hunter, T.G. Gray, *Organometallics* 28 (2009) 795–801.
- [87] T.J. Robilotto, N. Deligonul, J.B. Updegraff, T.G. Gray, *Inorg. Chem.* 52 (2013) 9659–9668.
- [88] D.V. Partyka, L. Gao, T.S. Teets, J.B. Updegraff, N. Deligonul, T.G. Gray, *Organometallics* 28 (2009) 6171–6182.
- [89] J.E. Heckler, N. Deligonul, A.L. Rheingold, T.G. Gray, *Chem. Commun.* 49 (2013) 5990–5992.
- [90] T.J. Robilotto, D.S. Alt, H.A. von Recum, T.G. Gray, *Dalton Trans.* 40 (2011) 8083–8085.

- [91] S.D. Koster, H. Alborzina, S. Can, I. Kitanovic, S. Wolff, R. Rubbiani, I. Ott, P. Riesterer, A. Prokop, K. Merz, N. Metzler-Nolte, *Chem. Sci.* 3 (2012) 2062–2072.
- [92] T.J. Del Castillo, S. Sarkar, K.A. Abboud, A.S. Veige, *Dalton Trans.* 40 (2011) 8140–8144.
- [93] A.R. Powers, X. Yang, T.J. Del Castillo, I. Ghiviriga, K.A. Abboud, A.S. Veige, *Dalton Trans.* 42 (2013) 14963–14966.
- [94] S. Gauthier, N. Weisbach, N. Bhuvanesh, J.A. Gladysz, *Organometallics* 28 (2009) 5597–5599.
- [95] M.C. Clough, P.D. Zeits, N. Bhuvanesh, J.A. Gladysz, *Organometallics* 31 (2012) 5231–5234.
- [96] E. Alessio, *Bioinorganic Medicinal Chemistry*, Wiley-VCH, Weinheim, 2011.
- [97] B. Bertrand, A. Casini, *Dalton Trans.* 43 (2014) 4209–4219.
- [98] C.K. Mirabelli, R.K. Johnson, C.M. Sung, L. Faucette, K. Muirhead, S.T. Crooke, *Cancer Res.* 45 (1985) 32–39.
- [99] M.V. Baker, P.J. Barnard, S.J. Berners-Price, S.K. Brayshaw, J.L. Hickey, B.W. Skelton, A.H. White, *J. Organomet. Chem.* 690 (2005) 5625–5635.
- [100] P. de Frémont, E.D. Stevens, M.D. Eelman, D.E. Fogg, S.P. Nolan, *Organometallics* 25 (2006) 5824–5828.
- [101] J. Weaver, S. Gaillard, C. Toye, S. Macpherson, S.P. Nolan, A. Riches, *Chem. Eur. J.* 17 (2011) 6620–6624.
- [102] J. Lemke, A. Pinto, P. Niehoff, V. Vasylyeva, N. Metzler-Nolte, *Dalton Trans.* (2009) 7063–7070.
- [103] S. Gaillard, A.M.Z. Slawin, S.P. Nolan, *Chem. Commun.* 46 (2010) 2742–2744.
- [104] F. Hackenberg, H. Müller-Bunz, R. Smith, W. Streciwilk, X. Zhu, M. Tacke, *Organometallics* 32 (2013) 5551–5560.
- [105] W. Liu, K. Bensdorf, M. Proetto, A. Hagenbach, U. Abram, R. Gust, *J. Med. Chem.* 55 (2012) 3713–3724.
- [106] M. Skander, P. Retailleau, B. Bourrié, L. Schio, P. Mailliet, A. Marinetti, *J. Med. Chem.* 53 (2010) 2146–2154.
- [107] M. Chtchigrovsky, L. Eloy, H. Jullien, L. Saker, E. Ségal-Bendirdjian, J. Poupon, S. Bombard, T. Cresteil, P. Retailleau, A. Marinetti, *J. Med. Chem.* 56 (2013) 2074–2086.
- [108] G. Berthon-Gelloz, O. Buisine, J.-F. Brière, G. Michaud, S. Stérin, G. Mignani, B. Tinant, J.-P. Declercq, D. Chapon, I.E. Markó, *J. Organomet. Chem.* 690 (2005) 6156–6168.
- [109] E. Chardon, G. Dahm, G. Guichard, S. Bellemin-Laponnaz, *Organometallics* 31 (2012) 7618–7621.

Résumé

Les carbènes *N*-hétérocycliques (NHC) sont utilisés comme ligands pour les métaux de transition. Les complexes résultants présentent principalement des applications en catalyse, ainsi que dans la conception de nouveaux candidats médicaments.

Dans ce travail, nous discuterons une simplification des méthodes de synthèse des sels d'imidazoliniums, ainsi que des complexes Cu- et Ag-NHC. L'ammoniaque est utilisé ici à la fois comme milieu solubilisant des espèces métalliques et comme base pour la déprotonation des sels d'imidazoli(ni)ums fournissant une métallation douce, rapide et simple.

La fonctionnalisation des NHC, dans des positions définies, permet une modulation de certaines de leurs caractéristiques sans impacter les propriétés remarquables de leurs complexes. De nouvelles méthodes de fonctionnalisation, par cycloaddition azoture-alcyne en périphérie des noyaux aromatiques, ont été mises au point. Ceci mène à l'introduction de trois stratégies synthétique : pré-, post- et auto-fonctionnalisation.

La stratégie de pré-fonctionnalisation de précurseurs permet l'accès à des métallo-NHC du groupe 11, dont les propriétés de solubilité peuvent être facilement modifiées. Des réactions thermiques d'Huisgen et de SPAAC sont réalisables directement sur les complexes Au-NHC modifiés par des azotures, et sont désignés comme post-fonctionnalisation. Des réactions dites d'auto-fonctionnalisations entre un complexe Cu-NHC possédant un azoture et des alcynes divers, permettent l'introduction, par exemple, de biomolécules sensibles sans étapes de protection/déprotection.

Enfin, les complexes Cu-NHC fonctionnalisés avec des groupements hydrosolubilisants ont été étudiés en tant que catalyseurs de cycloaddition de CuAAC dans des milieux biocompatibles, tandis que les Ag-NHC fonctionnalisés avec des groupements lipophiles présentent une activité antibactérienne.

Mots clés : Carbènes *N*-Hétérocycliques (NHC), chimie click, métaux du groupe 11, fonctionnalisation, catalyse, antibactériens

Abstract

N-heterocyclic carbenes (NHCs) have been used very frequently as ligands for the preparation of transition metal-based catalysts as well as drug candidates.

This work will present a simplification of imidazoliniums synthesis and a new preparation of Ag-, Cu-NHC complexes. Aqueous ammonia will be used for the solubilisation of metallic species and as a base for the deprotonation of imidazoli(ni)um salts providing a mild, quick and easy metallation procedure.

The functionalisation of NHC ligands, in definite positions, allows the modulation of some of their characteristics without interfering with the remarkable properties of their complexes.

New functionalisation strategies by azide-alkyne cycloaddition reaction at the periphery of aromatics cores, were developed. This can be described by the following three synthetics strategies: pre-, post- and auto-functionalisation.

Pre-functionalisation strategy of precursors allows the synthesis of coinage metal-NHC complexes, for which variation of solubility is easily obtained. Thermal Huisgen reactions and SPAAC are achievable on the Au-NHC azide modified complexes directly, in a post-functionalisation pathway. Furthermore, the post-functionalisation strategy was extended to Cu-NHC complexes resulting in an auto-functionalisation process. This allowed subsequently the introduction of sensitive biomolecules without protection/deprotection steps.

Finally, water soluble Cu-NHCs complexes were used as CuAAC catalyst in bio-compatible media. Lipophilic Ag-NHCs complexes were tested as antibacterials (antibiofilm and growth inhibition activities).

Keywords: *N*-Heterocyclic carbenes (NHCs), click chemistry, coinage metals, functionalisation, catalysis, antibacterials